

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2017/2018

Ana Sofia Pereira Araújo
Cardiomiopatia Diabética
Diabetic Cardiomyopathy

março, 2018

FMUP

Ana Sofia Pereira Araújo
Cardiomiopatia Diabética
Diabetic Cardiomyopathy

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina Interna/Cardiologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Professor Doutor Manuel Vaz da Silva

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Portuguesa de Cardiologia

março, 2018

FMUP

Eu, Amo Sofia Pereira Araújo, abaixo assinado,
nº mecanográfico 201200097, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em
Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta
integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão,
assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as
frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou
redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Amo Sofia Pereira Araújo

NOME

Ama Sofia Pereira Araújo

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

2012 00097 sofia-pereira5@hotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina Interna / Cardiologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Cardiomiopatia Diabética

ORIENTADOR

Doutor Manuel Vaz de Silva

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input checked="" type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ama Sofia Pereira Araújo

Title: Diabetic Cardiomyopathy.

Título: Cardiomiopatia Diabética.

Ana Sofia Pereira Araújo^{a*}, Manuel Vaz Silva^b

^aFaculty of Medicine of Porto University, Porto, Portugal

^bDivision of Cardiology, Department of Medicine, Faculty of Medicine of Porto University, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Word account: Abstract: 194; Resumo: 207; Text: 4993.

***Corresponding author**

E-mail address: sofia_pereira5@hotmail.com

Abstract

Diabetes mellitus and its related complications are very common in the actual global picture and they are predicted to increase. The heart is affected through various mechanisms including hyperglycemia and high levels of advanced glycation end products, insulin resistance and hyperinsulinemia, microcirculation impairment, subcellular component abnormalities (as for example, mitochondria dysfunction), altered lipid metabolism, cardiac autonomic dysfunction, activation of the reninangiotensin-aldosterone system, maladaptive immune responses and altered activity of cardiac ubiquitin proteasome system. As result, patients will have functional and structural changes in the myocardium without coronary artery disease, a disorder known as Diabetic Cardiomyopathy. Later, patients will have clinical manifestations of impaired diastolic and systolic function. We have many tools to detect this disease but many others are being studied to establish earlier diagnosis and prevent progression. On the other hand, a better understanding of the diabetic cardiomyopathy physiology and pathogenesis has provided management options but they are not enough. So, in this review we will summarize these mechanisms and discuss diagnostic and treatment methods that are used now, and present points potentially involved in the discovery of future diagnostic possibilities, mainly in the early stages of the disease, and new therapeutic targets.

Keywords: Diabetes *mellitus*, Diabetic cardiomyopathy, pathophysiology, diastolic dysfunction, myocardial fibrosis, systolic dysfunction, therapy.

Resumo

A Diabetes mellitus e as suas complicações são muito comuns atualmente, a nível global, e as estimativas indicam que irão aumentar. A nível cardíaco existem múltiplos mecanismos implicados na génese dessas complicações, incluindo hiperglicemia e aumento dos produtos avançados da glicação, insulinoresistência e hiperinsulinemia, alterações na microcirculação, anomalias do componente subcelular (como por exemplo, disfunção mitocondrial), alterações no metabolismo lipídico, disfunção

autónoma, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, respostas imunes maladaptativas e alterações na atividade do sistema ubiquitina-proteossoma. Como resultado, os doentes tem alterações estruturais e funcionais do miocárdio, na ausência de doença coronária, que são conhecidas como Cardiomiopatia Diabética. Mais tarde, isto leva a manifestações clínicas relacionadas com as funções diastólica e sistólica alteradas. Já existem muitas ferramentas para detetar esta doença mas muitas outras estão a ser estudadas com o intuito de estabelecer um diagnóstico mais precoce e prevenir a progressão. Por outro lado, um melhor conhecimento da fisiologia e da patogénese desta doença tem melhorado as opções de tratamento mas, que ainda assim, não são suficientes. Nesta revisão iremos sumarizar estes mecanismos e discutir os métodos de diagnóstico e tratamento que são usados atualmente, e apresentar novos aspetos potencialmente envolvidos na descoberta de novas possibilidades diagnósticas, principalmente nos estádios iniciais da doença, e novos alvos terapêuticos.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*, Cardiomiopatia Diabética, Fisiopatologia, Disfunção diastólica, Fibrose miocárdica, Disfunção sistólica, Tratamento.

Lista de Abreviaturas

AE – aurícula esquerda

AG – ácidos gordos

AGE – produtos avançados da glicação

AGL – ácidos gordos livres

ANP – péptido natriurético auricular

ARA – antagonista do recetor da angiotensina II

AT II – angiotensina II

AVC – acidente vascular cerebral

BNP – péptido natriurético cerebral

CD36 – *cluster* de diferenciação 36

CMD – cardiomiopatia diabética

DAC – doença arterial coronária

DM – *Diabetes mellitus*

DMT1 – *Diabetes mellitus tipo 1*

DMT2 – *Diabetes mellitus tipo 2*

DPP4 – dipeptidil peptidase 4

EAM – enfarte agudo do miocárdio

ECA – enzima de conversão da angiotensina

GLUT-4 – transportador tipo 4 da glicose

GLP-1 – péptido semelhante à glicagina tipo 1

HbA1C – hemoglobina glicada A1C

HMGA1 - *High mobility group AT-hook 1*

IC – insuficiência cardíaca

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IMC – índice de massa corporal

LDL – lipoproteína de baixa densidade

NF-κB – fator nuclear kappa B

MMP – metaloproteinase da matriz

NLRP3 - NLR family, pyrin domain containing 3

NO – óxido nítrico

NOX – NADPH oxidase

PAMP – padrões moleculares associados a agentes patogénicos

PARP – poliol ADP ribose polimerase

PCr/ATP – fosfocreatinina/adenosina trifosfato

PET – Tomografia por emissão de positrões

PKC – proteína cínase C

PPAR - *Peroxisome proliferator-activated receptor*

RAGE – recetor dos produtos avançados da glicação

MAPK - *mitogen-activated protein kinase*

ROS – espécies reativas de oxigénio

RM – ressonância magnética

RRP – recetor de reconhecimento de agentes patogénicos

RyR – recetor da rianodina

SERCA – ATPase de Ca^{2+} do retículo sarco/endoplasmático

SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona

TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

TGF- β – fator de transformação de crescimento beta

TLR – recetor “toll-like”

VE – ventrículo esquerdo

VEGF – fator de crescimento endotelial vascular

Introdução

A Diabetes *mellitus* (DM) é uma das doenças mais prevalentes em todo mundo e tem várias consequências nefastas, nomeadamente o atingimento a nível cardíaco que é a principal causa de morte e incapacidade entre os doentes diabéticos^{1,2,3}. Recentemente Sharma et al no estudo TECOS, que incluiu 14671 diabéticos, mostraram que 49% da mortalidade esteve relacionada com causas cardiovasculares sendo a morte súbita a causa mais comum (Figura 1)⁴. A DM (tipo 1 e a tipo 2), a nível cardíaco, leva essencialmente a três alterações patológicas: doença coronária devido a aterosclerose acelerada, neuropatia autonómica, e cardiomiopatia diabética⁵.

Para além disso, a DM é um fator de risco bem conhecido para insuficiência cardíaca (IC) como é demonstrado no Framingham Heart Study⁶ que leva a diminuição da qualidade de vida e complica o tratamento da diabetes⁷. Rubler et al em 1972 propuseram o termo Cardiomiopatia Diabética (CMD) como disfunção do miocárdio em doentes com DM na ausência de hipertensão e doenças estruturais cardíacas como doença valvular cardíaca ou doença das artérias coronárias (DAC), sendo tipicamente um diagnóstico de exclusão⁸.

A história natural da CMD varia desde uma adaptação fisiológica de curto prazo às alterações metabólicas da diabetes até alterações degenerativas que o miocárdio é incapaz de reparar, culminando em última instância numa remodelação patológica irreversível⁹. De facto, existe hiperglicemia e hiperlipidemia com acumulação progressiva dos respetivos substratos nos cardiomiócitos que causam por diversos mecanismos (figura 2) modificações funcionais e estruturais. Estas alterações, que se estabelecem lentamente, começam com disfunção diastólica, seguindo-se diminuição da função sistólica ventricular esquerda, como demonstrado pelo Strong Heart Study^{10,11}, Cardiovascular Health Study¹² e Framingham Heart Study⁶ e posteriormente insuficiência cardíaca (IC). Esta IC aparece associada ao metabolismo energético do miocárdio anormal com hipertrofia do miocárdio e fibrose progressivas evoluindo para uma morte precoce se não diagnosticada e tratada atempadamente¹³.

Embora já existam numerosos estudos a tentar explicar os potenciais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na sua génese, ainda não há uma clara e compreensiva integração, devido à sua natureza multifatorial. Nesta revisão, pretende-se fundamentalmente sumariar os vários mecanismos fisiopatológicos que estão na base da cardiomiopatia diabética, alicerçando vários aspetos biológicos na evidência presente em estudos recentes, e resumir as suas principais manifestações clínicas, estratégias de diagnóstico e tratamento.

Métodos

O trabalho aqui apresentado teve por base a revisão da literatura em língua Inglesa, servindo-se dos motores de busca da Pubmed, Science Direct e ISI Web, para identificação dos artigos publicados na referida área, de livros e revistas indexadas. Foram, então, utilizadas as seguintes expressões de pesquisa: “Diabetes Mellitus”, “Cardiomiopatia Diabética”, “Fisiopatologia”, “Disfunção diastólica”, “Fibrose miocárdica”, “Disfunção sistólica”, “Tratamento”.

Inicialmente foram selecionados os artigos publicados no ano 2012 e posteriores. As referências bibliográficas com datação anterior ao ano 2012 foram selecionadas por necessidade de aprofundamento de matérias citadas nos artigos inicialmente pesquisados.

Epidemiologia

A DM é uma doença muito comum comentando, em 2015, cerca de 415 milhões de doentes em todo o mundo¹⁴. Segundo a International Diabetic Federation em 2030, haverá 552 milhões de pessoas com DM¹⁴, tornando-se a sétima principal causa de morte¹⁵. Cerca de 5-10% dos doentes diabéticos têm

DMT1 e os restantes DMT2¹⁶. De 2012 a 2015, a DM e as suas complicações levaram a um valor estimado de mortes entre 1,5 e 5 milhões por ano¹⁴.

A prevalência de insuficiência cardíaca entre os doentes diabéticos é bastante elevada (entre 19% e 26%)¹⁷. Estas duas entidades tendem a coexistir e o impacto é bidirecional em termos de *outcomes* finais¹⁸. No Framingham Heart Study (n=5209 indivíduos seguidos durante 18 anos) foi reportado que 19% dos doentes com IC tem DMT2 e o risco de IC aumenta 2 a 8 vezes na presença de DMT2, sendo duas vezes mais frequente nos homens diabéticos e cinco vezes mais frequente em mulheres diabéticas quando comparada com indivíduos do grupo controlo sem diabetes⁶. De acordo com Lee (2016)⁷ e Jia (2016)¹⁸ um aumento de 1% da hemoglobina A1C aumenta 8% o risco de IC, independentemente da idade, IMC, pressão arterial e DAC, o que sugere que o risco de IC é controlado apenas por fatores relacionados com a DMT2 como a hiperglicemia e a resistência à insulina. Pelo contrário, e de acordo com os mesmos autores, uma redução de 1% dos níveis de hemoglobina A1C reduz 16% o risco de desenvolver IC e *outcomes* desfavoráveis^{7,18}. Esta interação bidirecional suporta a existência da CMD como uma condição clínica distinta. A sua prevalência não é clara como já referido⁷, não só devido à sua multifatoriedade como também à falta de estudos alargados de diferentes populações com DM⁷, apesar de Trachanas et al (2014)¹⁹ referenciar uma prevalência de 12% em doentes com DMT2 (cerca de 22% de doentes com mais de 64 anos de idade, o que pode representar entre 36 e 66 milhões de doentes com diabetes mellitus¹⁹).

A prevalência de disfunção diastólica em doentes com DMT2, em alguns estudos, foi de 30%, mas noutros atingiu valores entre os 40 e 60%²⁰. Um estudo prospetivo, recente (diabetes há ≥ 10 anos), publicado por Konduracka et al (2013), com uma amostra maior de doentes (n=1685), revelou uma prevalência de 3,7% de IC e de 14,5% de disfunção miocárdica (documentada por ecocardiografia) em doentes com DMT1 ao fim de 7 anos²¹. No mesmo estudo de Konduracka et al (2013), a incidência anual de IC sintomática e disfunção miocárdica foi de 0,02% e de 0,1%, respetivamente. A IC diastólica (IC com fração de ejeção preservada) foi responsável por 85% dos casos de IC²¹.

A hipertensão, quando coexiste com diabetes, duplica o risco de insuficiência cardíaca²².

Mecanismos fisiopatológicos na cardiomiopatia diabética

Os principais mecanismos fisiopatológicos potencialmente envolvidos na génese da CMD encontram-se representados nas figuras 2 a 6. Têm uma base multifatorial e ainda não estão totalmente claros, havendo múltiplos mecanismos complexos e interações vários eventos moleculares e metabólicos no miocárdio e no plasma⁷. As principais alterações metabólicas na DM são a hiperglicemia, a hiperlipidemia e inflamação, sendo que, como consequência das suas ações, todas provocam a produção aumentada de espécies reativas de oxigénio (anião superóxido, por exemplo)⁷.

Efeitos da hiperglicemia

Na Figura 2 podem ver-se os mecanismos potencialmente envolvidos e as consequências da hiperglicemia nos cardiomiócitos e sobre a função e estrutura do miocárdio.

A DMT1 é caracterizada por uma incapacidade de secreção de insulina e a DMT 2 por uma hiperinsulinemia e resistência à insulina, cursando ambas com hiperglicemia²³. Esta é uma das principais responsáveis pelo dano no miocárdio induzido pela diabetes (Figura 2 – A1 e A2)²⁴. A elevação dos ácidos gordos também poderá induzir a resistência à insulina no miocárdio (Figura2 – B1)¹⁸. O *uptake* da glicose cardíaca é diminuída devido à redução da expressão de GLUT-4 pela falta/resistência à insulina e a hiperglicemia persistente causa muitas alterações moleculares e metabólicas nos cardiomiócitos que se refletem em alterações estruturais e funcionais (hipertrofia cardíaca, fibrose e rigidez que levam a disfunção diastólica e insuficiência cardíaca como se podem ver na figura 2 -C1)^{7,22,23}.

Independente da hiperglicemia sistémica, a redução da utilização da glicose cardíaca é uma assinatura metabólica e acredita-se que seja uma das principais causas de perda de flexibilidade

metabólica que leva à patogênese da miocardiopatia¹⁸. A diminuição da utilização de glicose no miocárdio diabético é mediada em parte, por redução da absorção pelos cardiomiócitos de glicose como já vimos, mas também pela redução da atividade glicolítica e redução da oxidação do piruvato no miocárdio²⁵, refletindo assim uma discrepância acentuada entre a hiperglicemia e a possível gênese de energia.

No entanto, vários estudos fornecem evidências experimentais de que a hiperglicemia pode mediar efeitos deletérios de forma independente, através da ativação de vias metabólicas alternativas²⁵, nomeadamente através do aumento da capacidade oxidativa que aumenta o stress oxidativo e a formação das espécies reativas de oxigénio produzidas pela mitocôndria (Figura 2 - A1 e A2)^{26,27}. Dado que um “coração diabético” tem uma capacidade antioxidante mitocondrial diminuída, não é de surpreender que alterações aparentemente menores na estrutura ou função mitocondrial induzidas pelo ROS (Figura 2 - C2) possam estar associadas a grandes alterações no músculo cardíaco²⁷ relacionadas com o aumento da produção de anião superóxido (O_2^*) na cadeia respiratória mitocondrial que leva a danos do DNA, apoptose dos cardiomiócitos (via aumento da atividade das caspase-3), a fibrose intra-miocrárdica (provocando disfunção diastólica) e mais tarde, consequentemente, a redução da contractilidade (disfunção sistólica) podendo mesmo estas alterações, explicar a transição entre IC compensada e IC descompensada em muitos doentes^{7,20,24,27}.

Para além disso, outras alterações têm sido descritas, que contribuem para a disfunção miocrárdica, como por exemplo: ativação de enzimas reparadoras do DNA como a PARP (poli ADP ribose polimerase) que redireciona o metabolismo da glicose da sua normal via glicolítica para uma via alternativa que resulta na produção de vários mediadores e causa danos celulares, aumento do fluxo de hexosamina e de poliols; ativação da proteína cinase C; aumento dos níveis dos produtos avançados da glicação (AGE) e consequentemente de ROS (Figura 2 – A1)^{7,20,28}.

Tem sido também proposto, que a diabetes *mellitus* reprograma o cardiomiócito para exacerbar ainda mais a progressão da doença²⁵. Na Tabela 1 podem ver-se os vários genes associados à diabetes e ao aumento da incidência das doenças cardiovasculares²⁹. Entre os genes, o HMGA1 é um gene com aumento de risco estabelecido para DMT2²⁹. Este está envolvido na regulação da embriogénese, oncogénese e progressão tumoral, diferenciação celular, bem como a inflamação²⁹. Tem também um papel no controlo transcricional do metabolismo da glicose, sendo um regulador chave do recetor de insulina, papel na adipogénese e metabolismo lipídico²⁹. Defeitos na proteína codificada pelo gene HMGA1 ou a associação com variantes funcionais de HMGA1, entre as quais a variante mais comum (rs139876191) causa uma diminuição na expressão do recetor da insulina e uma suscetibilidade aumentada a DMT2 ou síndrome metabólica²⁹. Além disso, a proteína HMGA1 desempenha um papel crítico no desenvolvimento e progressão da placa aterosclerótica e induz a expressão de várias citocinas inflamatórias, moléculas de adesão, incluindo CD44 e quimiocinas²⁹. Por outro lado, ao ativar a metaloproteínase 9 da matriz (MMP-9) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a HMGA1 é essencial para o reparo vascular e a neoangiogénese, enquanto que a sua ausência causa comprometimento da proteção vascular²⁹. A tal reprogramação mencionada, pode acontecer através de mudanças de expressão génica induzidas pela glicose, seja diretamente por interferência com fatores de transcrição, seja pela interação a nível do núcleo (por exemplo com as histonas), influenciando expressões dos genes por mecanismo epigenéticos^{25,29}. As mudanças prévias nos níveis plasmáticos de glicose podem levar a alterações moleculares persistentes que predispõem os pacientes ao desenvolvimento de complicações cardiovasculares num processo que é denominado de “memória glicémica”^{25,29}.

Produtos avançados da glicação (AGE) e de espécies reativas de oxigénio (ROS)

É bem conhecido que a glicose forma ligações covalentes com as proteínas plasmáticas resultando na formação de produtos de glicosilação estáveis^{20,23}. As proteínas glicadas sofrem uma série

de reações para formar “advanced glycation endproduct” (AGE) de longa duração, sendo estáveis e não modificáveis uma vez formados^{24,30}. Tanto as AGEs como os seus recetores RAGE são sobre-expressos na diabetes, levando à geração de espécies reativas de oxigénio (ROS) e subsequente ativação da via da cínase RAS-MAPK^{20,26}. A ativação da via RAS-MAPK, por sua vez, ativa a via NF-κB (Figura 2 - C2), resultando em diminuição das proteínas contráteis, com a consequente diminuição da pressão sistólica^{20,30}. Estes AGEs também se ligam covalentemente a várias proteínas intra e extra-celulares através de elastina e colagénio resultando em deficiência no relaxamento miocárdico, aumento da rigidez miocárdica sendo assim fatores importantes nas complicações da diabetes^{20,24,30}. As AGEs também prejudicam a degradação do colagénio por metaloproteínases de matriz (MMPs), como a MMP2, resultando em aumento da fibrose^{18,30,31}. A fibrose aumenta a rigidez miocárdica e prejudica a função diastólica e sistólica^{18,30,31}. Os ROS gerados levam à diminuição dos níveis de óxido nítrico levando a disfunção endotelial e inflamação do miocárdio^{24,32}.

Por outro lado, a Nox (NADPH oxidase) é outro sistema enzimático envolvida intensamente na geração de ROS em muitos tipos de células, incluindo cardiomiócitos³³. As Nox2 e Nox4 predominam no músculo cardíaco e a Nox2 mostrou desempenhar um papel central no dano oxidativo mediado pela resistência à insulina no tecido vascular³³.

Resistência à insulina e hiperinsulinemia

As concentrações plasmáticas de insulina estão elevadas na DMT2 e diminuídas/ausentes na DMT1^{7,23}. Essas tendências podem variar dependendo do estágio da doença, com níveis particularmente mais altos nos estádios iniciais da DMT2, uma vez que o pâncreas tenta controlar a hiperglicemia. No entanto, mesmo na DMT2 há diminuição da absorção de glicose para o cardiomiócito, devido à resistência à insulina como já referido^{7,23}.

Sabe-se, através de vários estudos em animais, que a insulina tem efeitos cardioprotetores^{34,35}. Contudo, uma sinalização excessiva de insulina (Figura 2 – B1) pode causar aumento da rigidez miocárdica, disfunção diastólica e mais tarde disfunção^{34,35}. Na Figura 2 – C2 podem ver-se os principais mecanismos intra-celulares, envolvendo fatores de transcrição e cínases efetoras, que promovem a hipertrofia dos cardiomiócitos^{7,20,34,36}.

Na expressão fenotípica da CMD estão implicadas também várias alterações genéticas e epigenéticas que resultam da hiperinsulinemia e que ativam múltiplos fatores de transcrição que regulam a expressão proteica celular e extracelular^{7,20,25,31}, causando deposição de proteínas da matriz extracelular, hipertrofia dos cardiomiócitos, e fibrose focal no miocárdio dos diabéticos^{7,20,27}.

Sistema ubiquitina-proteossoma

O sistema ubiquitina-proteossoma degrada as proteínas danificadas, como proteínas *misfolded* e proteínas oxidadas¹³. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que a disfunção deste sistema é um evento que ocorre no coração de diabéticos e desencadeia remodelação patológica¹³. A atividade aumentada do sistema ubiquitina-proteossoma cardíaco, por exemplo pela expressão também aumentada da PA28α, reduz o *stress* proteotóxico e a disfunção cardíaca, o que pode indicar um alvo terapêutico importante na correção da cardiomiopatia diabética¹³.

Efeitos do metabolismo lipídico anormal

Em condições fisiológicas, o miocárdio tanto pode usar a glicose como os ácidos gordos como substratos energéticos^{7,18,37}. A glicose gera uma maior quantidade de ATP³⁸, mas em estados fisiológicos, a maior parte da energia utilizada pelo miocárdio é derivada da beta oxidação de ácidos gordos^{39,40,41,42}.

A nível cardíaco, existe capacidade limitada para a síntese de novo de ácidos gordos e, portanto, o miocárdio depende muito dos ácidos gordos circulantes^{30,39}. O *uptake* de ácidos gordos (AG) é mediado pelo *cluster* de diferenciação 36 (CD36) (Figura2 - B1), pela proteína de transporte dos ácidos gordos FA-

1 e pela proteína de ligação aos AG da membrana celular enquanto o *uptake* da glicose ocorre através do transportador da glicose GLUT4, estimulado pela insulina⁴³ (Figuras 2 -B1 e 5), processo este dependente da translocação membranar mediada por sinalização via cálcio intracelular. No miocárdio, a taxa de oxidação dos ácidos gordos é a principal reguladora da glicólise e vice-versa⁴⁴. Os nutrientes promovem a sinalização do miocárdio através da insulina que aumenta no plasma e potencia a translocação do GLUT4 e CD36 para o sarcolema do cardiomiócito⁴⁵.

Por oposição, em condições de DM2 e/ou insulinoresistência, o GLUT4 é internalizado e o CD36 fica preferencialmente localizado no sarcolema resultando estes processos no maior *uptake* de ácidos gordos (Figura 2 B1) em detrimento do *uptake* da glicose⁴⁵ promovendo dessa forma a troca do substrato com aumento da oxidação de ácidos gordos livres e consequentemente menor eficiência cardíaca⁴⁶. Os ácidos gordos podem ainda ser usadas como substrato pelas mitocôndrias para gerar ATP, ou temporariamente armazenados após esterificação ou ainda ativar os PPAR (Figura 2 B1), uma classe de fatores de transcrição que promovem a ativação de genes que codificam proteínas envolvidas no *uptake* e metabolização dos AG com consequente lipotoxicidade¹³. O facto da capacidade de oxidação celular se esgotar na DM leva a deposição ectópica de lípidos em tecidos não adiposos como por exemplo a nível cardíaco⁷. Recentemente, a esteatose cardíaca foi proposta como uma importante causa de cardiomiopatia diabética⁴⁸.

Alguns dos ácidos gordos em excesso entram em vias metabólicas não oxidativas levando à formação de produtos intermediários tóxicos como por exemplo, a ceramida⁷. Estas substâncias tóxicas interferem com a sinalização celular normal e aumentam a apoptose, a disfunção mitocondrial e conduzem à fibrose, disfunção diastólica e sistólica do miocárdio⁷.

A apoptose causada pela lipotoxicidade é designada de lipoapoptose e tem diferentes mecanismos subjacentes tais como a toxicidade induzida pelo palmitoato, o *stress* do retículo endoplasmático e ativação do sistema ubiquitina-proteassoma, formação de diacilglicerol e ceramida, inflamação e destabilização das membranas celulares⁴⁹.

Alterações na circulação coronária (micro e macrovascular)

Como já bem conhecido, o meio metabólico da DM (elevados níveis de glicose, triglicerídeos) contribui para a aterosclerose com a possibilidade de desenvolvimento de cardiomiopatia via obstrução coronária epicárdica e isquemia miocárdica. A hiperinsulinemia e a insulinoresistência estão associadas a rigidez dos pequenos e grandes vasos sanguíneos (doença arterial periférica e acidente vascular cerebral)⁵², via fator de transcrição nuclear κB que promove a diferenciação de células musculares lisas vasculares para um fenótipo tipo osteoblasto, assim como aumenta a expressão da osteocalcina, da fosfatase alcalina, o que leva à formação de nódulos mineralizados nas células musculares lisas vasculares e aumento da rigidez vascular^{53,54}.

No entanto, muitas das alterações patológicas nos doentes diabéticos verificam-se a nível da microcirculação o que explica as complicações como a nefropatia, a neuropatia e a retinopatia⁵.

Assim, a glicotoxicidade e a lipotoxicidade são as causas primárias de aumento do *stress* oxidativo e inflamação crónica levando a “microvasculopatia”⁵. Um dos principais mediadores é o eixo AGE-RAGE⁵⁰. Há provavelmente uma ligação entre este e a DPP4 (dipeptidil peptidase 4) que é um mediador inflamatório e está aumentado na DM, e por isso os inibidores da DPP4 podem ter efeitos benéficos nesta doença⁵¹. Para além disso, existe diminuição das concentrações de óxido nítrico (NO) disponível (diminuição da produção e/ou aumento da sua metabolização) que é essencial para a vasodilatação e perfusão microvascular miocárdica⁷.

A microvasculopatia pode levar a isquemia miocárdica crónica que é induzida por falta de angiogénese compensatória em resposta ao *remodling*⁵¹. A isquemia leva então a fibrose do miocárdio, rigidez e disfunção inicialmente diastólica e depois sistólica que se verifica na cardiomiopatia diabética⁷.

Anomalias do componente subcelular

Existem várias alterações metabólicas associadas à patogénese da CMD, sendo uma das principais ligada à disfunção mitocondrial⁵⁵. Os mecanismos moleculares *major* propostos para o facto da glicose induzir dano mitocondrial são: aumento do fluxo da glicose através da via do poliol e formação de AGEs, ativação da PKC e aumento da atividade da via da hexosamina²⁵. Em condições de obesidade, com a ingestão excessiva de carboidratos e ácidos gordos e insulinoresistência, o *overflow* de nutrientes para as células causam transferência de eletrões para oxigénio sem produção de ATP e a génese de elevados níveis de ROS, que leva a lesões das mitocôndrias nomeadamente do DNA mitocondrial⁵⁶, das proteínas e dos componentes lipídicos das membranas celulares, a fibrose intramiocárdica e uma hipertrofia inadaptada, com disfunção diastólica e sistólica que podem progredir para IC⁷.

O aumento da produção das ROS, num ambiente de hiperglicemia e de aumento dos ácidos gordos, exerce um efeito deletério sobre o retículo endoplasmático ao alterar as modificações pós-transcricionais e o *folding* das proteínas por afetação do sistema ubiquitina-proteassoma⁵⁷.

O retículo endoplasmático e o *stress* oxidativo podem levar a alterações no metabolismo do cálcio⁷. De facto, os AGEs alteram o metabolismo do cálcio e diminuem a eficiência mecânica do sarcómero, levando a deficiência no acoplamento eletromecânico e a diminuição da contractilidade. Isto acontece porque a atividade do RyR (recetor da rianodina – principal fonte de cálcio para contração de miofilamentos) é extremamente influenciada pelos AGE/RAGE devido à sua estrutura rica em grupos tiol livres que é altamente suscetível⁵⁹ e conduz a uma redução do conteúdo de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático com posterior diminuição das correntes transitórias de Ca^{2+} na sístole¹³. Mais ainda, as atividades da SERCA2 (importante no *reuptake* de cálcio para retículo sarcoplasmático) e trocador Na^+/Ca^+ (NCX1) estão marcadamente reduzidas na DM, o que leva repleção lenta deste armazenamento durante o relaxamento³¹. Estas alterações das correntes de cálcio intra-cardiomiócitos, condicionam perturbações do relaxamento miocárdico com disfunção diastólica e da contractilidade com disfunção sistólica (também pela redução da absorção de Ca^{2+} mitocondrial que pode diminuir significativamente a taxa de síntese de ATP) na CMD⁶⁰.

As interações entre o metabolismo anormal do cálcio e o retículo sarcoplasmático, as ROS, as mitocôndrias e o *stress* no retículo endoplasmático e o sistema da ubiquitina-proteossoma levam a disfunção dos vários componentes subcelulares mencionados resultando numa desregulação da autofagia necrose e apoptose aumentadas com as consequências estruturais e funcionais enunciadas⁶¹.

Alterações do sistema nervoso autónomo

A neuropatia autonómica cardíaca é uma complicação crónica da DM, com uma prevalência tão elevada como 60%, que leva a anomalias do ritmo,⁶² função contráctil e fluxo sanguíneo coronário o que pode explicar, pelo menos parcialmente a disfunção ventricular frequente que se lhe associa^{63,64}.

Existe uma correlação entre a gravidade da neuropatia autonómica e a prevalência da disfunção diastólica nos doentes com DM⁶⁵, bem como com a redução na fração de ejeção cardíaca e, portanto, compromisso da função sistólica⁶⁶.

A insulina tem um papel importante na regulação do sistema nervoso autônomo⁶⁷, sendo um potente ativador do sistema nervoso simpático⁶⁸, aumentando a expressão e sinalização β 1-adrenérgica, que se associa a fibrose intersticial, a hipertrofia dos cardiomiócitos e déficit da contractilidade que é explicada por perda de cardiomiócitos por apoptose aumentada⁵⁸. A hiperativação simpática associada à hiperglicemia na DMT2 também leva a disfunção contrátil¹³.

Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

A hiperglicemia ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁶⁹ resultando em vários efeitos a nível cardíaco (para além de levar a um aumento da pressão arterial⁷⁰ e aterosclerose⁷¹) como perda de cardiomiócitos por apoptose, aumento da proliferação dos fibroblastos com fibrose e hipertrofia⁷². A insuficiência cardíaca daí resultante intensifica as respostas neuro-hormonais e a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona²³, o que se relaciona com a progressão da cardiomiopatia diabética, gerando um ciclo vicioso²³. A DM leva a outras alterações, como por exemplo, a uma *downregulation* da ECA²⁶⁹ e a um aumento da expressão dos recetores AT1 nos cardiomiócitos⁷³ que está associado a uma diminuição da pressão telessistólica do ventrículo esquerdo e a um aumento da pressão telediastólica⁶⁹. A ativação reforçada da sinalização do recetor AT1 e da AT II podem facilitar a insulinoresistência ao ativar o alvo da via de transdução de sinal rapamicina-S6 cinase⁷⁴ (Figura 5).

Respostas imunes maladaptativas

A CMD pode ser facilitada por alterações no sistema imune inato e adaptativo⁷⁵. A DM induz, como já mencionado, inflamação subcelular de baixo grau a nível cardíaco⁷⁶ que é mediado pela regulação positiva de múltiplas vias de sinalização com ativação do NF- κ B^{77,78}, que induz não apenas a expressão de citocinas pró-inflamatórias (Figura 2 C2), como TNF α , IL6, pro-IL1 β e pro-IL18, mas também induz a expressão do NLRP3⁷⁹ (é um componente do sistema imune inato que funciona como recetor de reconhecimento de patógenos (RRP) que reconhece padrões moleculares associados a estes agentes patogénicos (PAMPs) e estimula a caspase-1, mediando a libertação de citocinas pró-inflamatórias) com amplificação da resposta agressora o que contribui para apoptose dos cardiomiócitos e ativação dos fibroblastos⁷⁶. Todas estas alterações associam-se à resistência à insulina e à fibrose e têm papéis marcados nas complicações diabéticas incluindo a cardiomiopatia⁸⁰.

Os macrófagos M1 (pró-inflamatórios) secretam citocinas inflamatórias que reduzem a sinalização da insulina cardíaca⁸¹. Existe também um aumento dos linfócitos T *helper* 1⁸² e depleção das células Treg⁸³ resultando em aumento da secreção de fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias resulta num aumento da fibrose miocárdica e da deficiência do relaxamento diastólico⁷.

O aumento da expressão miocárdica de TGF- β tem sido consistentemente relatado em modelos experimentais animais de DMT1 e DMT2 e está associado à fibrose cardíaca⁸⁴.

Na Figura 2 C1 pode ver-se, em resumo, o esquema proposto por Jia et al (2018) sobre as principais vias fisiopatológicas envolvidas na génese da cardiomiopatia diabética que foram abordadas mais especificamente nos capítulos anteriores.

Alterações funcionais, estruturais/patológicas e manifestações clínicas da CMD

Em resultado da cardiomiopatia diabética ocorrem alterações significativas na função e na estrutura do miocárdio, levando a consequências patológicas e clínicas importantes.

As alterações patológicas ocorrem maioritariamente no interstício do miocárdio com fibrose e atingimento perivascular em fases iniciais da doença, e depois hipertrofia, disfunção da microcirculação e como consequência disto tudo, há disfunção diastólica primeiro e depois sistólica^{85,86}.

A dispneia de esforço é habitualmente o primeiro sintoma nestes doentes⁸⁷. Quando há disfunção sistólica, o débito cardíaco diminui progressivamente com a gravidade da doença⁷ e vai-se instalando a insuficiência cardíaca congestiva e aumenta a probabilidade de morte súbita por arritmias ventriculares (relacionadas com fibrose, alterações nos canais iónicos, aumento da atividade adrenérgica e sobrecarga intracelular de cálcio)²⁴. Embora a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo esteja associada à diabetes de longa duração, alguns indivíduos só têm disfunção sistólica durante o exercício como o documentado pela avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo³⁴.

Interação com doença coronária e hipertensão arterial

A cardiomiopatia diabética é diagnosticada quando a doença coronária e a hipertensão arterial são excluídas⁷. Contudo, quando estas patologias coexistem a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a disfunção diastólica cardíaca são mais frequentes e mais propensas a tornar-se clinicamente aparentes como foi demonstrado no Strong Heart Study, existindo habitualmente uma rápida progressão para IC avançada¹⁰.

Remodelagem cardíaca na cardiomiopatia diabética

A remodelagem funcional e estrutural cardíaca que origina a CMD pode ser dividida em diferentes estádios com as suas respetivas consequências clínicas (Tabela 2).

Diagnóstico de Cardiomiopatia Diabética

O diagnóstico da CMD atualmente baseia-se na deteção de alterações estruturais e funcionais no VE excluindo outras causas de disfunção miocárdica (exemplos, hipertensão arterial, doença coronária aterosclerótica) em doentes diabéticos⁸.

No entanto, um número significativo de doentes não tem sinais ou sintomas da doença⁷. Nos estádios mais precoces, apenas existem alterações subestruturais dos cardiomiócitos e por isso a deteção apenas é possível com métodos ecocardiográficos muito sensíveis como a taxa de deformação (*strain* e *strain rate*) e Doppler tecidual que avalia velocidades diastólicas e sistólicas de segmentos miocárdicos⁸⁸. Em fases mais avançadas da doença a Ecocardiografia 2D e o Doppler pulsado e contínuo são ferramentas muito importantes para detetar e quantificar a disfunção diastólica e sistólica⁷.

Existem ainda alguns biomarcadores para deteção de alterações metabólicas.

Na Tabela 3 estão indicados os meios complementares de diagnóstico para a identificação e caracterização da cardiomiopatia diabética.

Prevenção e estratégias terapêuticas

Recentemente, uma melhor compreensão da fisiopatologia e da patogénese em pacientes com CMD proporcionou melhores opções na gestão das manifestações da doença mesmo ainda numa fase subclínica, em que as anomalias cardíacas detetadas precocemente, podem ser reversíveis^{20,24}. Na tabela 5 podem observar-se os principais fármacos, os seus mecanismos, vantagens e desvantagens.

Fármacos antidiabéticos

Nas Figuras 6 e 7 podem ver-se as principais alterações fisiopatológicas observadas na cardiomiopatia diabética e que constituem simultaneamente alvos terapêuticos potenciais e alguns dos mecanismos pelos quais os antidiabéticos, nomeadamente a metformina, podem ser benéficos no seu controlo mais eficaz.

Alguns estudos com poucos doentes e *follow-up* de curto prazo, mostraram que a hipertrofia do VE e a disfunção diastólica e sistólica podem melhorar com um melhor controlo glicémico conforme apresentado na Tabela 4²⁴. Além disso, foi demonstrado que a falta de controlo glicémico leva à deterioração estrutural e funcional miocárdica²⁴. Em vários ensaios clínicos, um melhor controlo glicémico está associado à diminuição das complicações microvasculares; no entanto, relativamente as complicações macrovasculares isso ainda não está claro⁷. Como a doença microvascular desempenha um importante papel patogénico na CMD, o controlo mais apertado da glicemia poderia ser benéfico no sentido de atrasar o seu desenvolvimento²⁰. No grande estudo prospetivo UKPDS⁹⁰, o controlo rigoroso da glicemia melhorou a disfunção ventricular em pacientes com diabetes mal controlados reduziu as complicações microvasculares e as mortes relacionadas com elas. No entanto, vários ensaios clínicos prospetivos, como o ACCORD⁹¹, o ADVANCE⁹² e o VADT⁹³, falharam em demonstrar que o controlo intensivo melhorava o prognóstico CV. No estudo de meta-análise de Udell et al (2016)⁹⁴, que inclui 95502 doentes seguidos ao longo de um tempo médio de 4,3 anos, a redução da glicemia com antidiabéticos/ou estratégias de melhor controlo aumentou significativamente (14%) o risco de insuficiência cardíaca comparativamente com a abordagem padrão (RR:1,14 IC_{95%} 1,01-1,30) (Figura 8); no entanto, a magnitude deste efeito variou: o risco foi maior com os agonistas de PPAR (RR 1,42 IC_{95%} 1,15–1,76), intermédio com inibidores de DPP-4 (RR 1,25, IC_{95%} 1,08–1,45) e neutro com insulina glargina (RR 0,90 IC_{95%} 0,77- 1,05). O controlo glicémico intensivo baseado em alvo e a perda de peso intensiva não foram associados ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Os fármacos ou estratégias de redução de glicose não tiveram efeito significativo sobre a incidência de morte cardiovascular, morte por todas as causas, acidente vascular cerebral, angina instável ou revascularização coronária (Figura 9).

Fármacos vasoativos, intervenção coronária e antidislipidémicos

Não há diretrizes formais e específicas sobre a abordagem da isquemia miocárdica e hipertensão coexistentes em pacientes com CMD⁷. A intervenção coronária, quando indicada, pode melhorar os resultados clínicos e os sintomas⁷ (Tabela 5).

Moduladores metabólicos e Antioxidantes

Diversos moduladores metabólicos como a *trimetazidina*, *perhexilina* e *ranolazina* assim como vários *antioxidantes* parecem ter efeitos benéficos em experimentação animal mas ainda requer estudos em humanos (tabela 5).

Conclusão

A CMD é uma complicação importante da DM que ainda não está totalmente esclarecida, sendo uma patologia multifatorial e com prevalências muito díspares entre diferentes estudos.

Está associada a elevada morbilidade e mortalidade principalmente cardiovasculares. Nesta revisão, foi feito um resumo dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, admitindo que são necessários mais estudos para melhor esclarecimento de algumas vias envolvidas e assim com a ressalva que ainda há muito por investigar com o objetivo, não só de entender melhor os mecanismos mas também de desenvolver critérios de diagnóstico mais precoces, formas de prevenir o seu desenvolvimento e uma vez estabelecida, novas armas terapêuticas para evitar a progressão para IC e morte. Neste momento, a ecocardiografia é o método de diagnóstico padrão mas novas modalidades como RM, PET e mesmo

marcadores serológicos estão a emergir como possíveis ferramentas. No que consiste ao tratamento, aquilo que se recomenda são modificações de estilo de vida, antidiabéticos e tratamento das comorbilidades associadas. Novas abordagens terapêuticas, principalmente antioxidantes estão em investigação. Assim, a DM é uma patologia extremamente prevalente e que vai aumentar num futuro próximo e por isso devemos estar preparados para encarar as suas complicações entre elas a CMD que é causa de elevada mortalidade. A investigação nesta área, como se depreende, é muito importante e muito apelativa e desafiadora.

Bibliografia

1. Yilmaz S, Canpolat U, Aydogdu S et al. Diabetic Cardiomyopathy; Summary of 41 Years. *Korean Circ J*. 2015;45(4):266-72.
2. CDC, *National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the United States, 2011*, U.S. Department of Health and Human Services CfDCaP, Atlanta, Ga, USA, 2011
3. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146
4. Sharma A, Green JB, Dunning A et al. Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TECOS Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1763-70.
5. Higashimoto Y, Matsui T, Nishino Y et al. Blockade by phosphorothioate aptamers of advanced glycation endproducts-induced damage in cultured pericytes and endothelial cells. *Microvasc Res* 2013; 90: 64 – 70.
6. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34:29-34.
7. Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):404-21.
8. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602
9. Battiprolu PK, Gillette TG, Wang ZV et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today Dis Mech* 2010; 7:e135-e143.
10. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* (2000) 101(19):2271–6.
11. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* (2001) 37(7):1943–9.
12. Lee M, Gardin JM, Lynch JC et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* (1997) 133(1):36–43.
13. Gilca GE, Stefanescu G, Badulescu O et al. Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1310265.
14. International Diabetes Federation (2015) *IDF Diabetes Atlas*, 7th edn, IDF, Brussels, Belgium
15. Ward ML, Crossman DJ. Mechanisms underlying the impaired contractility of diabetic cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2014;6(7):577-84.
16. Raskin P, Mohan A. Emerging treatments for the prevention of type 1 diabetes. *Expert Opin Emerg Drugs* (2010) 15(2):225–36.
17. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus: results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967-1978.
18. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(3):144-53.
19. Trachanas K, Sideris S, Aggeli C et al. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(5):411-21.
20. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes*. 2013;4(5):177-89.

21. Konduracka E, Cieslik G, Galicka-Latala D, et al. Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Acta Diabetol* 2013;50:597-606.
22. Kain V, Halade GV. Metabolic and Biochemical Stressors in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:31.
23. Bando YK, Murohara T. Diabetes-related heart failure. *Circ J*. 2014;78(3):576-83.
24. Felicio JS, Koury CC, Carvalho CT et al. Present Insights on Cardiomyopathy in Diabetic Patients. *Curr Diabetes Rev*. 2016;12(4):384-95.
25. Brahma MK, Pepin ME, Wende AR. My Sweetheart Is Broken: Role of Glucose in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Metab J*. 2017;41(1):1-9.
26. Singh RM, Wagar T, Howarth, et al. Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart. *Heart Fail Rev*. 2018; 23:37–54.
27. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;90:84-93.
28. Thangavel N, Al Bratty M, Akhtar Javed S et al. Targeting Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Using Thiazolidinediones: Strategy for Design of Novel Antidiabetic Drugs. *Int J Med Chem*. 2017;2017:1069718.
29. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:2.
30. Mishra PK, Ying W, Nandi SS et al. Diabetic Cardiomyopathy: An Immunometabolic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:72.
31. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014;57(4):660-71.
32. Nenna A, Nappi F, Avtaar Singh SS et al. Pharmacologic Approaches Against Advanced Glycation End Products (AGEs) in Diabetic Cardiovascular Disease. *Res Cardiovasc Med*. 2015;4(2):e26949.
33. Dlodla PV, Joubert E, Muller CJF et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and heart disease-cardioprotective effects of rooibos flavonoids and phenylpyruvic acid-2-O-beta-D-glucoside. *Nutr Metab (Lond)*.. 2017;14:45.
34. Westermeier F, Riquelme JA, Pavez M et al. New Molecular Insights of Insulin in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol*.. 2016;7:125.
35. King GL, Park K, Li Q. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes*. 2016;65(6):1462-71.
36. Jia G, Whaley-Connell, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia* (2018) 61:21–28
37. Varga ZV, Giricz Z, Liaudet L et al. Interplay of oxidative, nitrosative/nitrative stress, inflammation, cell death and autophagy in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(2):232-42.
38. Guo CA, Guo S. Insulin receptor substrate signaling controls cardiac energy metabolism and heart failure. *J Endocrinol*. 2017;233(3):R131-r43.
39. Wolf P, Winhofer Y, Krssak M et al. Heart, lipids and hormones. *Endocr Connect*. 2017;6(4):R59-r69.
40. Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Am J Med*. 2017;130(6s):S30-s9.
41. Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Am J Cardiol*. 2017;120(1s):S28-s36.
42. Lee TW, Bai KJ, Lee TI et al. PPARs modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):5.
43. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin* 2012;8:609-617.
44. Stanley WC, Recchia FA & Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005 85 1093–1129.

45. Battiprolu PK, Lopez-Crisosto C, Wang ZV et al. Diabetic cardiomyopathy and metabolic remodeling of the heart. *Life Sci.* 2013;92(11):609-15.
46. Mandavia CH, Pulakat L, DeMarco V et al. Over-nutrition and metabolic cardiomyopathy. *Metabolism.* 2012;61(9):1205-10.
47. Mandavia CH, Aroor AR, Demarco VG et al. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes. *Life Sci.* 2013;92(11):601-8.
48. Schilling JD, Mann DL. Diabetic cardiomyopathy: bench to bedside. *Heart Fail Clin.* 2012;8(4):619-31.
49. Van de Weijer T, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2011;92:10-18.
50. Fukami K, Yamagishi SI, Okuda S. Role of AGEs-RAGE system in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2013 June 20, doi:10.2174 /13816128113199990475.
51. Shigeta T, Aoyama M, Bando YK et al. Dipeptidyl peptidase-4 modulates left ventricular dysfunction in chronic heart failure via angiogenesis-dependent and -independent actions. *Circulation* 2012; 126: 1838 – 1851.
52. Blaha MJ, DeFilippis AP, Rivera JJ, et al. The relationship between insulin resistance and incidence and progression of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2011;34:749-751.
53. Olesen P, Nguyen K, Wogensen L et al. Calcification of human vascular smooth muscle cells: associations with osteoprotegerin expression and acceleration by high-dose insulin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H1058-H1064.
54. Yuan LQ, Zhu JH, Wang HW, et al. RANKL is a downstream mediator for insulin-induced osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2011;6:e29037..
55. Tocchetti CG, Caceres V, Stanley BA et al. GSH or palmitate preserves mitochondrial energetic/redox balance, preventing mechanical dysfunction in metabolically challenged myocytes/hearts from type 2 diabetic mice. *Diabetes* 2012;61:3094-105.
56. Liu J, Shen W, Zhao B, et al. Targeting mitochondrial biogenesis for preventing and treating insulin resistance in diabetes and obesity: hope from natural mitochondrial nutrients. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:1343-1352.
57. Factor SM, Minase T, Cho S et al. Coronary microvascular abnormalities in the hypertensive-diabetic rat: a primary cause of cardiomyopathy? *Am J Pathol* 1984;116:9-20.
58. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail. Rev.* 2012; 17:325–344
59. X. Jiang, W. Liu, J. Deng et al., "Polydatin protects cardiac function against burn injury by inhibiting sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak by reducing oxidative modification of ryanodine receptors," *Free Radic Biol Med.* Vol.60,pp.292– 299,2013.
60. D. Yan, X. Luo, Y. Li et al., "Effects of advanced glycation end products on calcium handling in cardiomyocytes," *Cardiology*, vol.129,no.2,pp.75–83,2014
61. Adeghate E, Singh J. Structural changes in the myocardium during diabetes-induced cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2014;19:15-23.
62. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J* 2008;84:205-210.
63. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100:813819.
64. Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V et al. Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 2002;51:3306-3310.
65. Erbas T, Erbas B, Kabakci G et al. Plasma big-endothelin levels, cardiac autonomic neuropathy, and cardiac functions in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 2000;23:259-263.
66. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos T et al. Impact of Autonomic Neuropathy on Left Ventricular Function in Normotensive Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 325–327.

67. Leitão CB, Canani LH, Silveiro SP, Gross JL. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 315-321.
68. Landsberg L. Feast or famine: the sympathetic nervous system response to nutrient intake. *Cell Mol Neurobiol* 2006 26 497–508.
69. Bernardi S, Michelli A, Zuolo G et al. Update on RAAS Modulation for the Treatment of Diabetic Cardiovascular Disease. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8917578.
70. J. A. Miller, J. S. Floras, B. Zinman et al, "Effect of hyperglycaemia on arterial pressure, plasma renin activity and renal function in early diabetes," *Clin Sci (Lond)*.,vol.90,no.3,pp.189–195,1996.
71. R.Candido,K.A.Jandeleit-Dahm,Z.Caoetal.,"Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice," *Circulation*,vol.106,no.2,pp.246–253,2002.
72. H.Matsusaka,S.Kinugawa,T.Ideetal.,"Angiotensin II type1 receptor blocker attenuate sex acerbated left ventricular remodeling and failure in diabetes-associated myocardial infarction," *J Cardiovasc Pharmacol*,vol.48,no.3,pp.95– 102,2006
73. S. Bernardi, B. Toffoli, C. Zennaro et al., "Aldosterone effects on glomerular structure and function," *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*,vol.16,no.4,pp.730–738,2015.
74. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:364-376.
75. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res* 2015;116:1022-1033.
76. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* (2017) 113:389–98. doi:10.1093/cvr/cvx012
77. Min W, Bin ZW, Quan ZB et al The signal transduction pathway of PKC/NF-kappa B/c-fos may be involved in the influence of high glucose on the cardiomyocytes of neonatal rats. *Cardiovasc Diabetol* (2009) 8:8. doi:10.1186/1475-2840-8-8
78. Nan WQ, Shan TQ, Qian X et al. PPARalpha agonist prevented the apoptosis induced by glucose and fatty acid in neonatal cardiomyocytes. *J Endocrinol Invest* (2011) 34(4):271–5. doi:10.1007/BF03347084
79. Fuentes-Antras J, Ioan AM, Tunon J et al. Activation of toll-like receptors and inflammasome complexes in the diabetic cardiomyopathy-associated inflammation. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:847827.
80. Yu Q, Vazquez R, Zabadi S et al. T-lymphocytes mediate left ventricular fibrillar collagen cross-linking and diastolic dysfunction in mice. *Matrix Biol* 2010;29:511-518
81. Jia G, Habibi J, Bostick BP, et al. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet. *Hypertension* 2015;65:531-539.
82. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:709716.
83. Cao Y, Xu W, Xiong S. Adoptive transfer of regulatory T cells protects against coxsackievirus B3-induced cardiac fibrosis. *PLoS One* 2013;8:e74955.
84. Abed HS, Samuel CS, Lau DH et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013; 10:90–100.
85. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:883-903.
86. Nunes S, Soares E, Fernandes J, et al. Early cardiac changes in a rat model of prediabetes: brain natriuretic peptide overexpression seems to be the best marker. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:44.
87. Zapolski T, Kaminska A, Konarski L et al. The left atrium volume index: a biomarker of left atrium remodelling--methods of assessment and predictive value.

88. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25:543-567.
89. Lorenzo-Almoros A, Tunon J, Orejas M et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):28.
90. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837–53.
91. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–59.
92. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–72.
93. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39.
94. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):356-66.
95. Caglayan E, Stauber B, Collins AR et al. Differential roles of cardiomyocyte and macrophage peroxisome proliferator-activated receptor gamma in cardiac fibrosis. *Diabetes*. 2008;57:2470–2479
96. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
97. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(8):657-69.
98. Von Bibra H, St John Sutton M. Impact of diabetes on postinfarction heart failure and left ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:242-251.
99. Sacca L, Napoli R. Insulin resistance in chronic heart failure: a difficult bull to take by the horns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:303-305.
100. Mamas MA, Deaton C, Rutter MK, et al. Impaired glucose tolerance and insulin resistance in heart failure: underrecognized and undertreated? *J Card Fail* 2010;16:761-768.
101. Younce CW, Burmeister MA, Ayala JE. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013;304:C508-C518.
102. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1388-1400.
103. Witteles RM, Keu KV, Quon A, Tavana H, Fowler MB. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition increases myocardial glucose uptake in nonischemic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2012;18:804-809
104. Bostick B, Habibi J, Ma L, et al. Dipeptidyl peptidase inhibition prevents diastolic dysfunction and reduces myocardial fibrosis in a mouse model of Western diet induced obesity. *Metabolism* 2014;63:1000-1011.
105. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(1):17-39.
106. Symeonides P, Koulouris S, Vratsista E, et al. Both ramipril and telmisartan reverse indices of early diabetic cardiomyopathy: a comparative study. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:480-486.
107. Giannetta E, Isidori AM, Galea N, et al. Chronic inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging. *Circulation* 2012;125:2323-2333.
108. Chen YH, Feng B, Chen ZW. Statins for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetic patients without established cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:116-120.

109. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
110. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97:278-286.
111. Nickel A, Loffler J, Maack C. Myocardial energetics in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2013;108:358.
112. Senanayake EL, Howell NJ, Ranasinghe AM, et al. Multicentre double-blind randomized controlled trial of perhexiline as a metabolic modulator to augment myocardial protection in patients with left ventricular hypertrophy undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:354-362.
113. Maier LS, Layug B, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. RAnoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail* 2013;1:115-122.
114. Li CJ, Lv L, Li H, Yu DM. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:73.
115. Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR et al. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H833-H843.
116. Rabassa M, Zamora-Ros R, Urpi-Sarda M et al. Resveratrol metabolite profiling in clinical nutrition research: from diet to uncovering disease risk biomarkers: epidemiological evidence. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1348:107-115.

Lista de Figuras

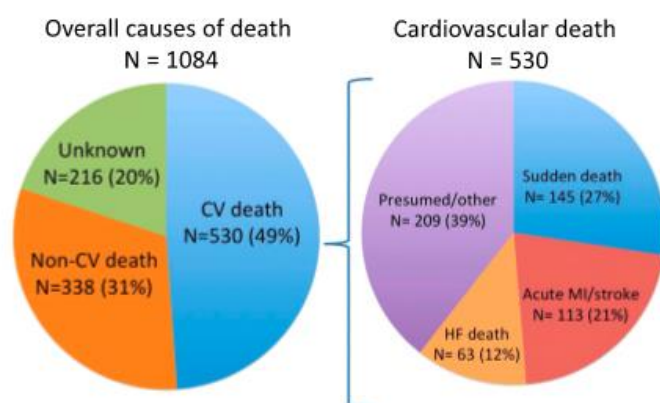


Figura 1 - Distribuição de causas de mortalidade entre doentes com DM.

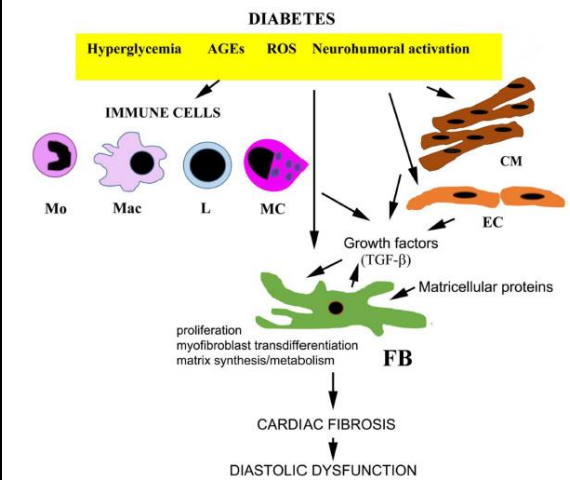
Retirado e adaptado de Sharma et al (2017)⁴.

A – A hiperglicemia e os mecanismos bioquímicos (A1) e celulares conducentes à disfunção miocárdica (A2).

A1

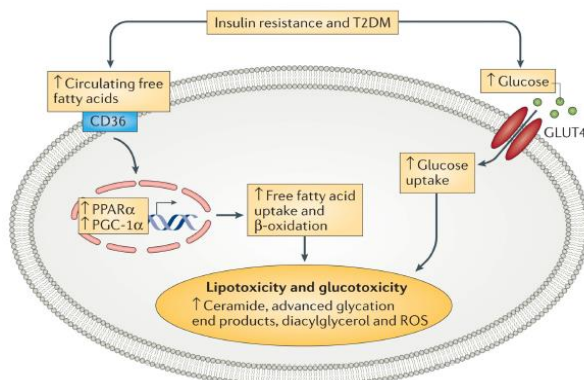


A2

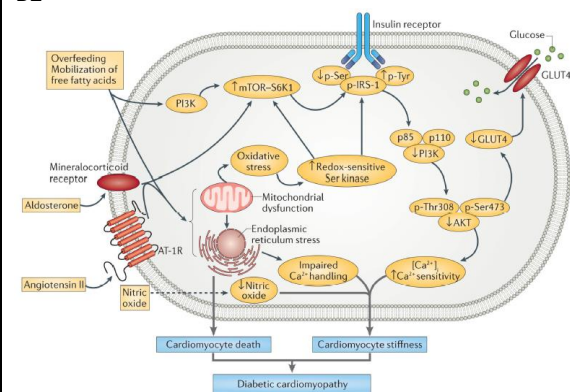


B – Resistência à insulina e consequências nos cardiomiócitos (B1) e mecanismos moleculares implicados no desenvolvimento da cardiomiopatia diabética (B2).

B1

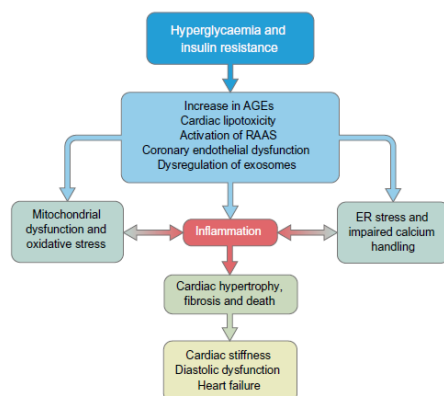


B2



C – Cardiomiopatia diabética: síntese dos mecanismos fisiopatológicos (C1) e cenário metabólico e consequências intra-cardiomiócitos (C2).

C1



C2

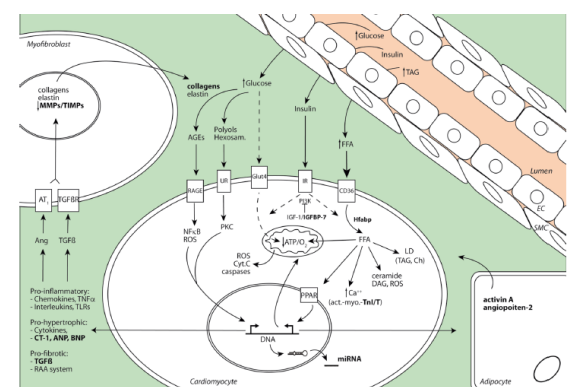


Figura 2

A – A hiperglicemia e os mecanismos bioquímicos (A1) Singh et al (2018)²⁶ e celulares conducentes à disfunção miocárdica (A2) Russo e Frangogiannis (2016)²⁷. Com a permissão dos autores.

A1 – Representação esquemática do papel da hiperglicemia e das suas vias bioquímicas no desenvolvimento da CMD incluindo a via da hexosamina, PKC, AGE e a via do poliol para o desenvolvimento de disfunção cardíaca.

PKC: protein cinase C; AGE: advanced glycation end products; DAG: diacylglycerol, ECM: extracellular matrix, PARP: poly (ADP-ribose) polymerase-1, SERCA: sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase.

A2 – Mecanismos celulares da DM que levam à fibrose cardíaca: A hiperglicemia com a geração de AGEs e ROS e ativação de vias neurohormonais levam à ativação de fibroblastos que induzem uma resposta proliferativa. A indução e ativação de fatores de crescimento dos fibroblastos como TGF- β podem ter um papel importante na ativação dos fibroblastos. Células imunes como monócitos/Mo, macrófagos/Mac, linfócitos/L e mastócitos/MC) podem contribuir para resposta fibrótica através da secreção de mediadores pro-fibróticos. Cardiomiócitos (CM) e células endoteliais (EC) podem também secretar fatores de crescimento e modular o fenótipo de fibroblasto. Células endoteliais e os pericitos podem diferenciar-se em fibroblastos contribuindo para expansão desta população a nível cardíaco.

B – Resistência à insulina e consequências nos cardiomiócitos (B1) e mecanismos moleculares implicados no desenvolvimento da cardiomiopatia diabética (B2). Retirado de Jia et al 2016¹⁸. Com a permissão dos autores.

B1: DMT2 com resistência à insulina leva alterações metabólicas nos cardiomiócitos nomeadamente com expressão aumentada de PPAR α e PGC-1 α o que leva a transcrição de proteínas que controlam o *uptake* e oxidação dos ácidos gordos livres. Como a glicose é um substrato mais eficiente que os ácidos gordos, estas alterações levam à diminuição da eficiência cardíaca.

CD36: cluster of differentiation 36; GLUT4: glucose transporter 4; T2DM: type 2 diabetes mellitus; PPAR α : peroxisome proliferator activator receptor- α ; PGC-1 α : peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 α ; ROS: reactive oxygen species.

B2: Mecanismos moleculares implicados no desenvolvimento da CMD: mobilização de ácidos gordos livres e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem causar disfunção mitocondrial, stress oxidativo e stress no reticulo endoplasmático que resulta num défice de sinalização de insulina com alterações do metabolismo do cálcio com o seu aumento intracelular e morte dos cardiomiócitos. Assim, os doentes eventualmente desenvolvem rigidez do miocárdio e CMD.

[Ca²⁺]_i: Ca²⁺ influx; IRS-1: insulin receptor substrate 1; mTOR: mechanistic target of rapamycin (mTOR); P: phosphorylation; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; Redox: oxidation–reduction state; S6K1: S6 kinase 1; Ser, serine; Thr: threonine; Tyr: tyrosine.

C –Cardiomiopatia diabética: síntese dos mecanismos fisiopatológicos (C1) Jia et al 2018³⁶ e cenário metabólico e consequências intra-cardiomiócitos (C2) Lorenzo-Almoros et al 2017⁸⁹. Com a permissão dos autores.

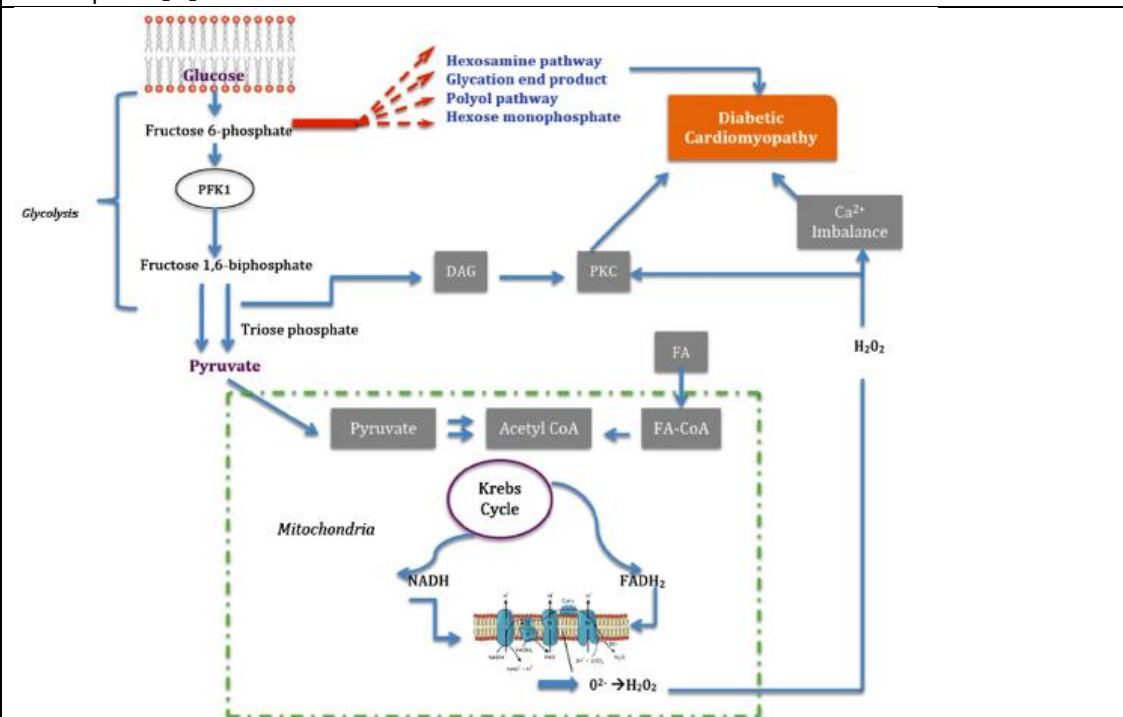
C1: Mecanismos fisiopatológicos na CMD: hiperglicemia e resistência à insulina induzem aumento dos AGEs, lipotoxicidade cardíaca, ativação SRAA, disfunção endotelial, disfunção e desregulação dos exossomas que resulta em disfunção mitocondrial, stress oxidativo, stress no reticulo endoplasmático e alterações na homeostasia do cálcio. Estas anomalias estão associadas a hipertrofia cardíaca, fibroses, rigidez que leva a disfunção diastólica e insuficiência cardíaca.

C2: Cenário cardíaco na DM e Biomarcadores para diagnóstico de CMD: Na diabetes, os elevados níveis de glicose e ácidos gordos juntamente com a resistência à insulina ativam mecanismos celulares diferentes no miocárdio. Glicose que não é apropriadamente assimilada pelo cardiomiócito e é desviada para metabolitos como AGEs, poliois, hexosamina, os quais por sua vez ativam respostas pro-inflamatórias e pro-oxidantes. Os ácidos gordos livres estão a ser captados em excesso e são acumulados como

produtos tóxicos como TAG, ceramidas e DAG levando a esteatose. Estes também diminuem o fluxo de cálcio entre o retículo sarcoplasmático e o citosol, reduzindo complexos actina-miosina e contractilidade. Os ácidos gordos livres também se ligam a recetores PPAR levando a uma sobre regulação das enzimas envolvidas na beta-oxidação que produzem ATP e ROS não eficientes e levando a disfunção mitocondrial (libertação do citocromo C) e apoptose. Todos estes estímulos promovem a expressão de miRNAs e fatores pro-fibróticos e pro-hipertróficos como substâncias do SRAA e TGF β que tem papéis autócrinos e parácrinos nos miofibroblastos e adipócitos. Assim, algumas destas moléculas (**negrito**) podem ser libertadas para a circulação e ser usadas como biomarcadores de disfunção cardíaca.

UR unspecific receptor, *TLRs* toll-like receptors

A – Mecanismos metabólicos na cardiomiopatia diabética – ROS, mitocôndria e ativação da PKC no citosol pelo H_2O_2 .



B - Representação esquemática dos mecanismos fisiopatológicos na gênese da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, nos doentes com diabetes *mellitus*.

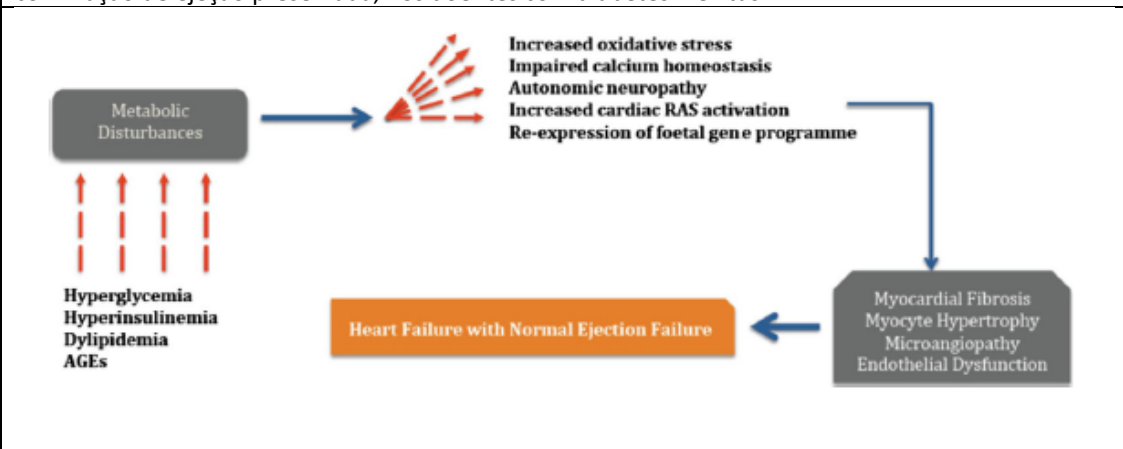


Figura 3

A – Diagrama que mostra os mecanismos metabólicos da CMD e de que maneira os ROS mitocondriais saem da mitocôndria como H_2O_2 e ativam a PKC no citosol.

PFK: phosphofructokinase; DAG: diacylglycerol; PKC: protein kinase C; FA: fatty acid; NADH: nicotinamide adenine dinucleotide (reduced form); FADH: flavin adenine dinucleotide (reduced form)

B - Representação esquemática dos mecanismos fisiopatológicos na gênese da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, nos doentes com DM.

Retirada e adaptada de Singh et al (2018)²⁸. Com permissão dos autores.



Figura 4 – RNA não codificante: tanto microRNAs como “long non-coding RNAs” (lncRNAs) estão agrupados de acordo com o seu mecanismo no desenvolvimento da DM. MicroRNAs são pequenas moléculas de RNA que influenciam os seus genes alvo num nível pós-transcricional, regulando assim muitos processos biológicos como função celular, resposta à insulina, homeostase da glicose, bem como a patogénese das complicações vasculares diabéticas. miR-1 e o miR-133a expressos nos cardiomiócitos parecem ser cruciais na prevenção da disfunção miocárdica. miR-1 e miR-206 favorecem a apoptose dos cardiomiócitos. Evidências recentes demonstraram que miR-208 e miR499, juntamente com miR-1 e miR-133, poderiam desempenhar um papel nos mecanismos moleculares que levaram à diferenciação de células-estaminais em cardiomiócitos. A sobre-expressão do miR-133a conseguiu melhorar a contratilidade e pode ter potencial prognóstico. O miR-208 parece ter papel na regulação da expressão do gene da cadeia pesada da miosina. Por outro lado, estudos funcionais mostraram que o miR-499 protege os cardiomiócitos do dano isquémico e apoptose. O lncRNA H19 regula a apoptose de cardiomiócitos.

GPx-1: Glutathione peroxidase-1; FA: ácidos gordos; SFRP4: - secreted frizzled-related protein-4 ;TG: triglicérideos

Retirado e adaptado de De Rosa et al (2018)²⁹. Com a permissão dos autores.

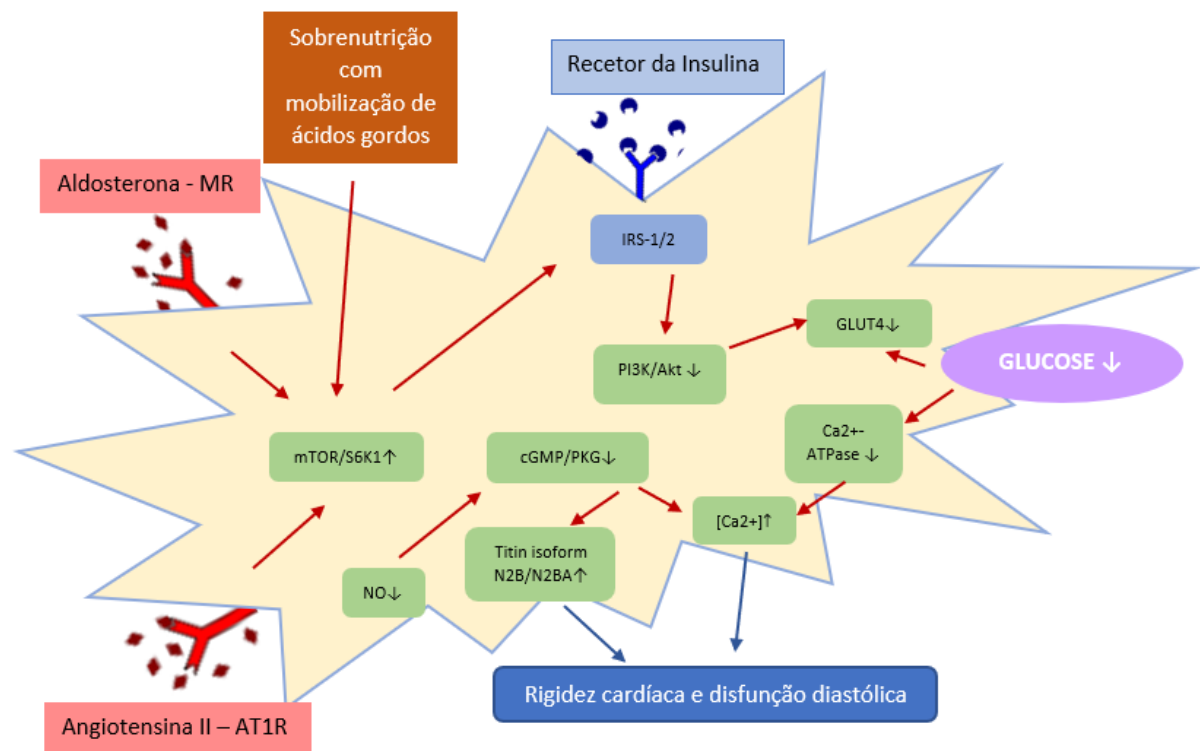


Figura 5 Sinalização insulino-metabólica na CMD.

Nas células do músculo cardíaco, a sobrenutrição, a mobilização de ácidos gordos, a aldosterona e a angiotensina II prejudicam a sinalização metabólica da insulina cardíaca através de PI3K / Akt pois ativam mTOR / S6K1 e fosforilação de IRS-1/2. A redução de NO inibe cGMP / PKG e assim aumenta a proporção de isoforma de titina N2B / N2BA e Ca²⁺ nos cardiomiócitos. A deterioração da sinalização metabólica da insulina também inibe o recrutamento GLUT4 para a membrana plasmática e subsequentemente absorção de glicose no coração, o que diminui a atividade de Ca²⁺ ATPase e, assim, aumenta o Ca²⁺ intracelular. Estas anomalias causam rigidez cardíaca e disfunção diastólica.

AT-1R: recetor de angiotensina II 1; MR: recetor de mineralocorticoide.

Retirado e adaptado de Jia et al (2018)³⁶. Com permissão dos autores.

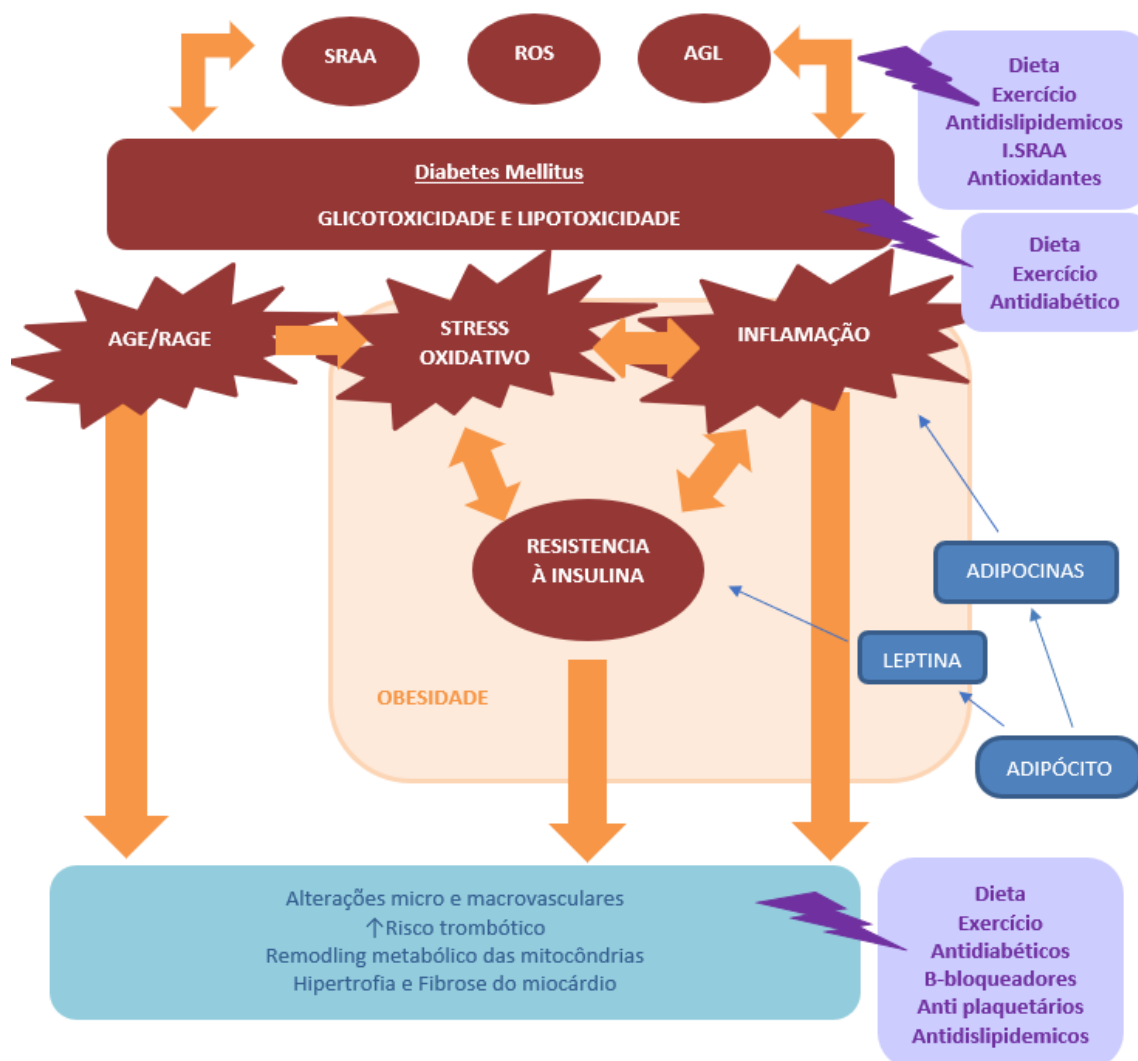


Figura 6 - Principais alterações fisiopatológicas observadas na CMD, que constituem simultaneamente alvos terapêuticos potenciais para um controle mais eficaz da doença.

Retirado e adaptado de Bando et al (2014)²³. Com permissão dos autores.

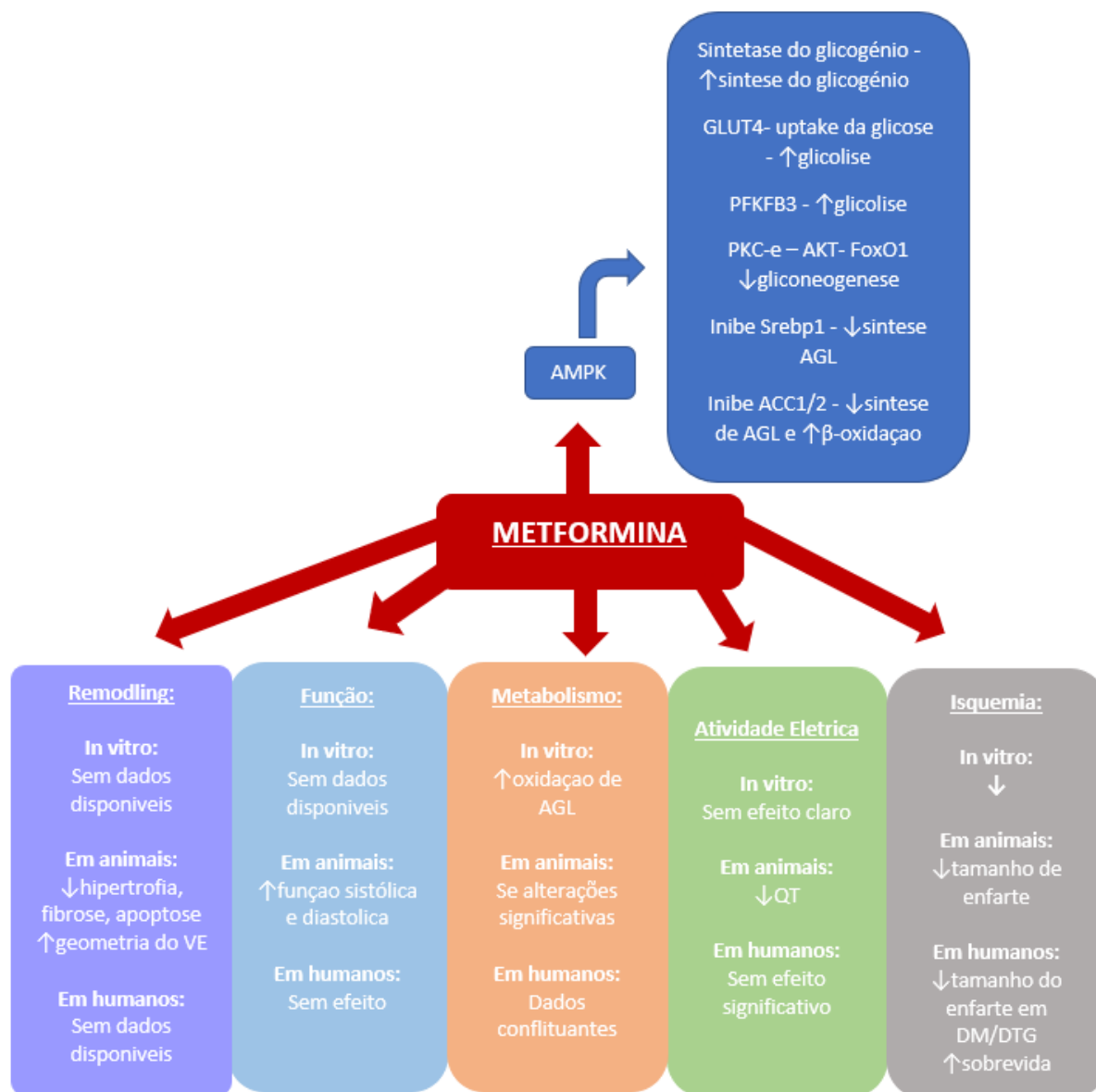


Figura 7 - Efeitos da metformina no metabolismo celular cardíaco. Metformina exerce diversas funções sobre atividade elétrica, metabolismo de cardiomiócitos, isquemia, remodelação, bem como sobre funções sistólicas e diastólicas do miocárdio. Para cada função, esta resumida a evidência de acordo com o tipo de experimento.

ACC1/2: Acetyl-CoA Carboxylase-1/2. AGL: ácidos gordos livres. AKT: also known as protein kinase B. FOXO1: Forkhead box protein 1. GLUT4: glucose transporter 4. PKC-e: protein kinase C-epsilon. PFKFB3: 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-biphosphatase 3 kinase. DTG: diminuição de tolerância à glicose.

Retirado e adaptado de Nesti et al (2017)⁹⁷. Com a permissão dos autores.

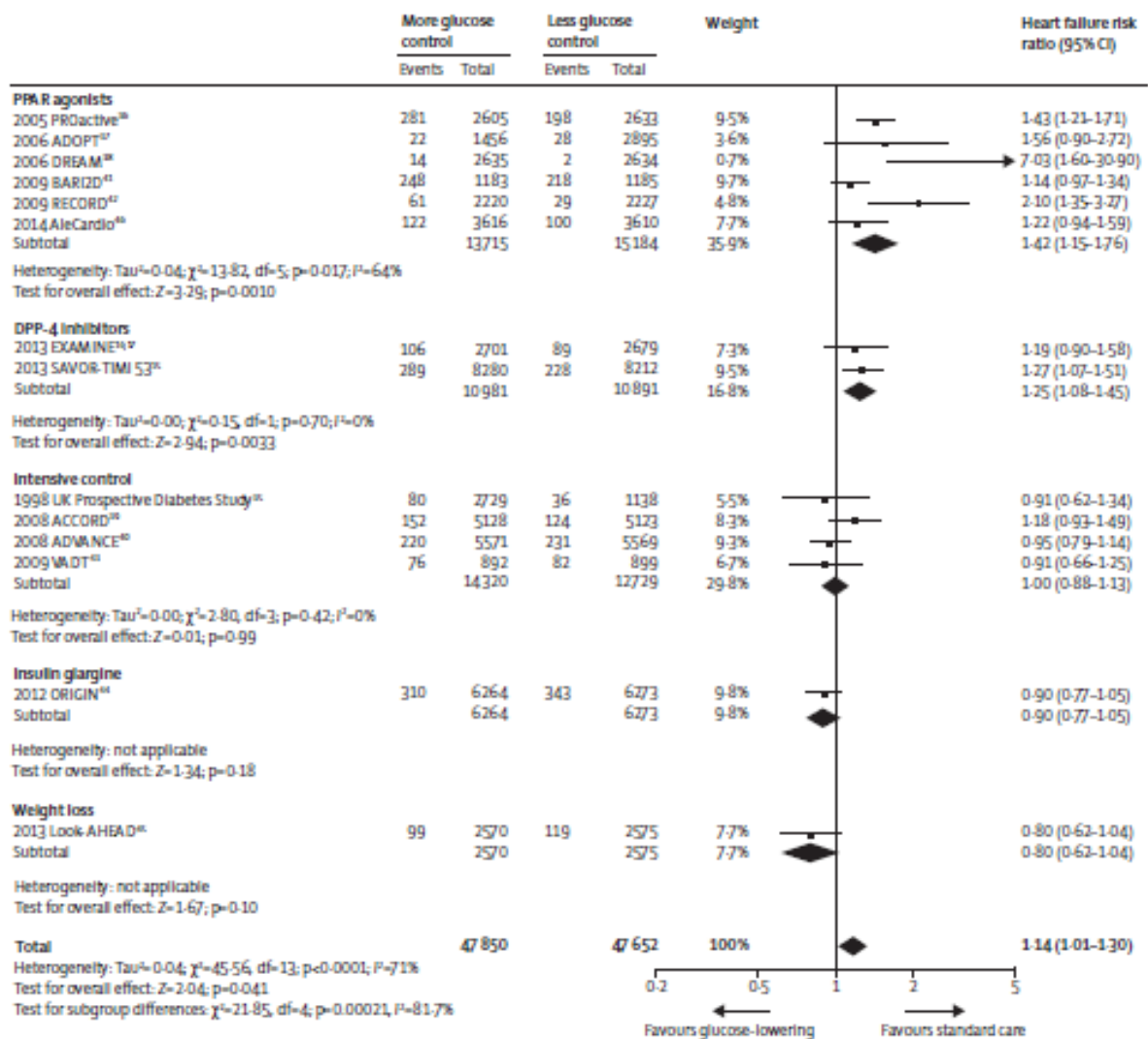


Figura 8 - Risco de IC com fármacos ou estratégias que reduzem a glicemia versus terapêutica padrão. Em comparação com a terapêutica padrão, fármacos ou estratégias de redução de glicose aumentaram o risco de insuficiência cardíaca (aumento absoluto de 0,51% e relativo de 14%); No entanto, a magnitude deste efeito variou dependendo do método de redução da glicose e especificamente, o risco foi maior com os agonistas de PPAR, intermédios com inibidores de DPP-4 e neutro com insulina glargina. O controlo glicémico intensivo baseado em alvo e a perda de peso intensiva não foram associados ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

Retirado de Udel et al (2016)⁹⁴. Com a permissão dos autores.

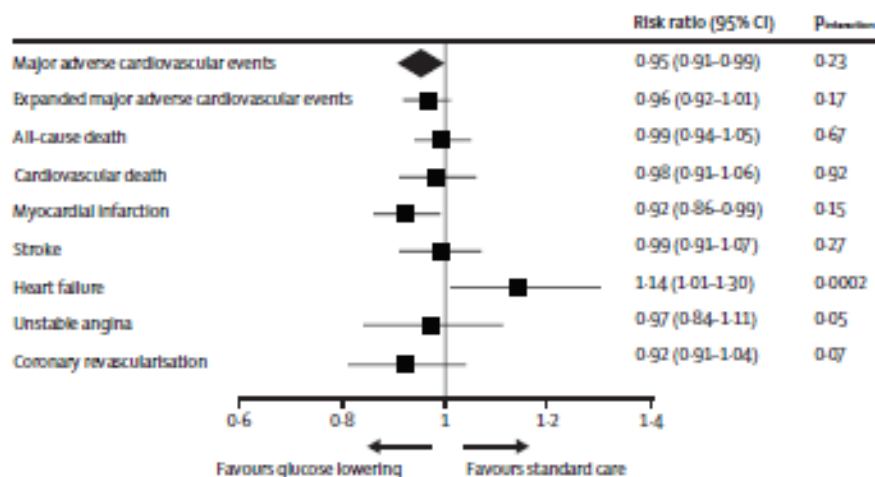


Figura 9 – Principais eventos cardiovasculares adversos principais com os fármacos ou estratégias de redução da glicemia versus terapêutica padrão.

Em contraste com os achados para a insuficiência cardíaca, estes reduziram modestamente o risco de grandes eventos cardiovasculares adversos. O efeito foi mais notório estatisticamente por uma redução na incidência enfarte do miocárdio ($p = 0,017$). No entanto, quando avaliamos no seu conjunto, o desfecho dos principais eventos cardiovasculares adversos, o efeito cardiovascular dos fármacos ou estratégias de redução de glicose foi atenuado e não significativo ($p = 0.10$). Consequentemente, os fármacos ou estratégias de redução de glicose não tiveram efeito significativo sobre a morte cardiovascular, morte por todas as causas, acidente vascular cerebral, angina instável ou revascularização coronariana.

Retirado de Udell et al (2016)⁹⁴. Com a permissão dos autores.

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Genes cujas variantes estão comumente associadas à DMT2 e doença cardiovascular.

Gene	Função	Variante Genética	Papel da Variante Genética
Adiponectina	Efeitos anti-inflamatórios e anti-aterogênicos	SNP de +276 G / T – níveis reduzidos	Aumenta Risco
ADIPOR1	Recetor da adiponectina; Metabolismo dos ácidos gordos e da glicose	SNPs - rs7539542, rs10920531 e rs4950894 – níveis reduzidos	Aumenta Risco
Apo E	Transporte das lipoproteínas	Alelo ApoE4	Aumenta Risco
CDKN2A/2B	Inibidor cinase dependente da ciclina; Regulação do ciclo celular	rs4977574	Aumenta Risco
CELSR2-PSRC1-SORT1	CELSR2 - parte da superfamília da caderina, envolvida na comunicação mediada por contato. PSRC1 - papel importante na mitose. SORT1 - papel no tráfico de diferentes proteínas para a superfície celular ou compartimentos subcelulares	rs646776	Diminui Risco
GLUL	“Destoxificação” da amónia e glutamato, homeostase acido-base, sinalização celular e proliferação celular		Aumenta Risco
HMGA1	Fator de transcrição com papel no crescimento e diferenciação celular e no metabolismo da glicose	rs139876191	Aumenta Risco
HNF1A	Fator nuclear hepático 1, envolvido no desenvolvimento e homeostase metabólica	rs2259816	Aumenta Risco
HP - Haptoglobina	Capacidade de ligação à hemoglobina – evita oxidação pela hemoglobina; Implicada na angiogénese e atividade de promoção de cristalização do colesterol;	Alelo HP2	Aumenta Risco
Paraoxonase	Protege contra oxidação lipídica	Gln-Arg 192 ou Met-Leu 54 – atividade ou níveis reduzidos de enzima	Aumenta Risco
PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9)	Metabolismo do colesterol plasmático	rs11206510	Diminui Risco
PHACTR1 (Phosphatase and actin regulator 1)	Liga-se à actina e tem papel de reorganização da actina do citoesqueleto	rs12526453	Aumenta Risco
SOD2 (Superoxide dismutase 2)	Transforma superóxido tóxico em peróxido de hidrogénio e oxigénio diatómico, tendo papel antioxidante	Ala16Val (rs4880)	Aumento Risco
TCF7L2 (transcription factor 7-like 2)	Via de sinalização do Wnt	rs7903146, rs12255372, rs11196205	Aumento Risco

Retirado e adaptado de De Rosa et al (2018)²⁹.

Tabela 2 - Classificação e Progressão da cardiomiopatia diabética.

Estadio	Casse funcional da IC - NYHA correspondente	Estado metabólico – eventos fisiopatológicos e comorbilidades associadas	Alterações estruturais – ecocardiografia e coronariografia	Alterações funcionais	Marcadores serológicos para monitorizar periodicamente o controlo glicémico, IC e necrose miocárdica
Estadio 1 – precoce	Assintomático	Hiperglicemia; downregulation de GLUT4; aumento de AG; resistência à insulina; alterações da homeostasia do cálcio; ativação do SNS	Massa do VE normal/elevada; Aumento da espessura da parede do VE; Diminuição da velocidade tecidual	Disfunção diastólica ausente/ligeira FEVE normal	NTproBNP, MMP3, níveis de glicose, lípidos e HbA1C
Estadio 2 – avançado	NYHA II	Hiperglicemia crónica	Aumento da massa e espessura do VE; Dilatação ligeira	Disfunção diastólica e sistólica (FE<50%)	NTproBNP, BNP, MMP3, níveis de glicose, lípidos e HbA1C
Estadio 3 – tardio	NYHA II-III	Dano aos cardiomiócitos Fibrose Ativação de SRAA e outras respostas inflamatórias maladaptativas Complicações microangiopáticas e HTA	Aumento da massa e espessura do VE; Dilatação moderada	Disfunção diastólica e sistólica (FE<50%)	Troponinas aumentadas em isquemia, NTproBNP, BNP, MMP3, níveis de glicose, lípidos e HbA1C
Estadio 4 – tardio	NYHA II-IV	Dano aos cardiomiócitos Fibrose Ativação neurohormonal e outras inflamatórias maladaptativas Complicações microangiopáticas e macroangiopáticas (DAC)	Aumento da massa e espessura do VE; Dilatação moderada-severa DAC		Troponinas aumentadas em isquemia ou IC severa, NTproBNP, BNP, MMP3, níveis de glicose, lípidos e HbA1C

Retirado e adaptado de de Jia et al (2016)¹⁸ e Gilca et al (2017)¹³.

Tabela 3 - Meios complementares de diagnóstico imagiológicos para a identificação e caracterização da CMD.

	Método	Alterações na CMD	Vantagens	Desvantagens
Ecocardiografia	Doppler Convencional Ecocardiografia 2D convencional com Doppler para detetar fluxos transmitrais anormais	↓ rácio E/A ↑ massa VE Disfunção diastólica (↑ tempo de desaceleração) Disfunção sistólica (FE↓)	O mais usado Barato e acessível	Variabilidade intra e inter observador Dependente do ângulo Ruído de interferência
	Doppler Tecidual Velocidades através do miocárdio	Disfunção diastólica (Rácio E/E'>15) e sistólica global e regional	Se alterado em exercício mas não em repouso – pode ser marcador mais precoce Mais sensível e específico	Não discrimina entre moção ativa e passiva Segmentos ou contractilidade podem interferir com medidas radiais
RM		↑ massa VE Alterações metabólicas – conteúdo de TG e PCR/ATP Velocidade e enchimento ventricular (disfunção diastólica) e disfunção sistólica	<i>Gold-standard</i>	Pacemakers Claustrofobia Subestima disfunção diastólica
	Angio-RM com gadolínio	Doença coronária microvascular		

PET		Alterações metabólicas Alterações da perfusão		Complexidade elevada Radiação Deficiência de absorção do radionucleotídeo
Angiografia Coronária		Pressão pulmonar capilar média >12mmHg ou uma pressão telediastólica do VE>16mmHg DAC microvascular e macrovascular	Melhores indicadores de disfunção diastólica do VE	Invasiva
Marcadores serológicos	↑MMP9 ↓IMMPs e miRNAs*	Fibrose		
	Propeptídeo aminoterminal tipo III	Disfunção VE		
	ANP, BNP** e NTproBNP	Hipertrofia Função sistólica e diastólica do VE		
	Troponina cardíacas (T, N e I)	Disfunção do VE		
Alterações metabólicas	Rácio PCr/ATP ↓	Níveis ↑ de AG e TG		

*Ver também figura 4

**BNP - Valor preditivo (96%) para níveis de BNP no plasma >90pg/mL nos doentes diabéticos para diagnóstico de disfunção do VE.

Existem diversos métodos para diagnóstico de CMD: Ecocardiografia convencional avaliando o fluxo transmital é o método mais usado para avaliar a função diastólica do VE; RM cardíaca é uma técnica emergente para alterações funcionais e estruturais do miocárdio e será mesmo a técnica *gold standard* neste contexto; PET e RM usando diferentes radionucleotídeos podem ser úteis para identificar e quantificar anomalias metabólicas do miocárdio; Angiografia coronária e cateterização cardíaca apesar de ser a melhor ferramenta para quantificar hemodinamicamente as alterações intra-cardíacas, é invasiva e só útil para excluir doença coronária epicárdica; Marcadores “serológicos” avaliam de forma indireta, a presença de várias alterações miocárdicas metabólicas e estruturais. Existe uma correlação forte entre a remodelação cardíaca e o *turnover* das proteínas da matriz extracelular como as metaloproteínases, assim na fibrose miocárdica tem-se registado elevação de MMP principalmente da 9 e diminuição dos inibidores das MMPs sendo que a sua utilidade destes marcadores está a ser investigada; propeptídeo aminoterminal tipo III é um indicador presente no plasma, do *turnover* do colagénio tipo III; BNP e o NT-pro-BNP podem ser usados para rastrear disfunção ventricular diastólica subclínica em doentes com diabetes não controlada, tendo sido demonstrado um alto valor preditivo do BNP e ANP no diagnóstico de disfunção diastólica precoce; troponinas cardíacas (T, N e I) estão relacionadas com a contratilidade miocárdica em diferentes cardiomiopatias mas o seu papel no diagnóstico da CMD ainda não está claro; micro-RNAs são moléculas pequenas de RNA não codificante que controlam a expressão celular de vários genes (Figura 4) e têm sido relacionados com a diabetes e muitas das suas complicações. Estes poderão fornecer novas pistas para a deteção precoce, para o prognóstico e para avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas, no entanto ainda não estão disponíveis para a prática clínica; Deteção de alterações metabólicas - ratio PCr/ATP reduzido na diabetes (indicador de carga de energia) que é negativamente correlacionado com os níveis de ácidos gordos livres ou triglicéridos.

Retirado e adaptado de Lorenzo-Almoros (2017)⁸⁹ e de Lee e Kim (2017)⁷.

Tabela 4 - Efeitos do melhor controle glicêmico nas alterações pré-clínicas da CMD.

Autor (ano de publicação)	Tipo de diabetes	Número de doentes	Parâmetros que melhoraram com redução da glicemia em jejum/HbA1C
Felicio et al. (2000)	Tipo 2	56	↓ massa do VE
Mustonen et al. (1988)	Tipo 2	9	↓ rácio período pré ejeção/massa do VE
Aepfelbacher et al. (2004)	Tipo 1	19	↓ espessura do septo interventricular e massa do VE
Bibra et al. (2004)	Tipo 1	25	↓ velocidade diastólica em repouso
Grandi et al. (2006)	Tipo 1	36	↑ parâmetros diastólicos

Retirado e adaptado de Felicio et al. (2016)²⁴.

Tabela 5 - Principais fármacos e seus mecanismos que podem ser usados no tratamento da CMD.

Fármaco	Efeitos benéficos	Efeitos laterais	Conclusão
Antidiabéticos			
Insulina	↑ Insulina	Hipoglicemia	Pode melhorar progressão da CMD ²⁰
Sulfonilureias	↑ Insulina	Hipoglicemia	
Metformina ^{*97}	↑ Sensibilidade à insulina ⁹⁸ Facilita a absorção de glicose e a translocação de GLUT4 ⁹⁸ Efeitos antioxidantes	Acidose láctica (raro) ⁹⁸	Reduz a mortalidade em alguns doentes embora não haja dados sobre seu papel em humanos com CMD ^{7,20}
Tiazolidinedionas (ativa recetores nucleares do PPAR-γ) ¹⁰⁰	↑ Sensibilidade à insulina ¹⁰⁰ Facilita absorção de glicose e a disfunção contrátil ⁷ Pioglitazona: efeitos anti-inflamatórios, melhoraram a fibrose miocárdica em modelos animais ⁹⁵	Retenção líquidos/Edema ⁹⁹ e Hepatotoxicidade ^{20,26}	Não devem ser prescritas a doentes com IC ⁹⁹ Pioglitazona pode prevenir o desenvolvimento de CMD ⁹⁵
GLP-1	↑ Insulina e sensibilidade à insulina	t _{1/2} muito curto (1-2min) ⁷	
Exenatide e liraglutide (análogos do GLP-1 com maior semi-vida) ⁷	↑ Insulina e sensibilidade à insulina Facilita absorção de glicose ^{100,102} Melhora a vasodilatação (NO) ^{100,102} ↓ apoptose ¹⁰¹	Naúseas, perda de peso; Injeção subcutânea	Pode ter benefício, ainda sem estudos em humanos ^{7,20}
Inibidores do DPP4 (prolongam os efeitos da GLP-1) ⁷	↑ Insulina e sensibilidade à insulina ¹⁰³ ↓ stress oxidativo, fibrose, hipertrofia e disfunção diastólica ¹⁰⁴		Pode ter benefício, ainda sem estudos em humanos ⁷
Análogos da amilina	↓ valores de HbA1c, o peso corporal e necessidades de insulina ¹⁰⁵	Perda de peso	Pode ter benefício, ainda sem estudos em humanos ⁷
Empagliflozina (inibidor do cotransportador de "sódio-glicose" 2 no túbulo proximal)	↓ taxa <i>outcomes</i> cardiovascular adversos (mortalidade CV, EAM não fatal e AVC não fatal) (ensaio EMPA-REG OUTCOM) ⁹⁶		Pode ter efeitos limitados nos doentes com CMD
Vasotativos			
IECA e ARA	Inibição do SRAA		Protetores na CMD ¹⁰⁶
Bloqueadores β			Efeitos benéficos principalmente em hipertensos e IC ^{7,20} Pode ter benefício, ainda sem estudos em humanos ⁷
Bloqueadores de canais de cálcio			Efeitos benéficos principalmente em hipertensos ^{7,20} Pode ter benefício, ainda sem estudos em humanos ⁷
Sildenafil (inibe 5 fosfodiesterase)	Melhora função e remodelamento cardíaco e alguns marcadores circulatórios de inflamação cardíaca ¹⁰⁷		Pode ter benefício, ainda sem estudos em humanos ⁷
Antidislipídicos			
Antidislipídicos	↓ LDL-C ¹⁰⁸ ↓ morbi-mortalidade cardiovascular ¹⁰⁹		Benéficas mesmo em prevenção primária ^{7,20} Não há resultados de ensaios clínicos em doentes com CMD, pode antecipar-se o seu potencial efeito benéfico ^{7,20}
Moduladores metabólicos			
Trimetazidina (inibidor da oxidação β)	↓ Metabolismo dos AGL com transferência de produção de energia oxidação da glicose ⁷ ↓ lesão causada por radicais livres e da sobrecarga de cálcio ¹¹⁰		Pode ter benefício, ainda sem estudos em humanos ⁷

	Preserva níveis de ATP intracelular e PCr ¹¹⁰ Melhorar a função endotelial ¹¹⁰ Inibe a apoptose celular ¹¹⁰		
Perhexilina (inibe o- palmitoiltransferase 1 da carnitina)	↓ Metabolismo dos AGL ↓ lipotoxicidade ↑ fração de ejeção do VE, consumo máximo de O ₂ (VO ₂ max), energia muscular ¹¹¹	Neuropatia periférica e Hepatotoxicidade ¹¹²	Uso reduzido devido a efeitos laterais
Ranolazina (inibidor de corrente de Na ⁺ tardia)	↑ Metabolismo da glicose ↓ lipotoxicidade Pode normalizar as concentrações de Ca ²⁺ + intracelulares de cardiomiócitos pelo trocador Na ⁺ /Ca ²⁺ - não melhorou indicadores de relaxamento cardíaco ¹¹³ Melhorou parâmetros hemodinâmicos ¹¹³	Não é mecanismo primário; ↑ intervalo QT	Provavelmente não é suficiente para afetar a função e estrutura cardíaca ¹¹³
Antioxidantes			
Ácido alfa-lipóico ¹¹⁴	↓ fibrose cardíaca Benefícios na homeostasia “redox” cardíaca		Pode ter benefício, ainda sem estudos em humanos ^{7,20}
Resveratrol	↑ sensibilidade à insulina ↓ níveis de glicose melhora a função cardíaca ¹¹⁵		Não previne mortalidade por doenças cardiovasculares ¹¹⁶
Luteolina, riboflavina e ferulate de sódio ⁷			Pode ter benefício mas são necessários mais estudos


*Ver figura 7⁹⁷

Agradecimentos

Agradeço a contribuição do Professor Doutor Manuel Vaz da Silva pelo auxílio prestado na elaboração e desenvolvimento deste trabalho. Para além disso, um obrigado também à minha família e aos meus amigos por me ajudarem e tornarem este projeto possível.

ANEXOS

Autorização figura 1



Title:

Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TECOS Trial

Author:

Ashwin Sharma-Jennifer B. Green>Allison Dunning-Yuliya Lukhyryna,Sara M. Al-Khatib,Renato D. Lopes,John B. Buse,John H. Lachin,Franz Van de Werf,Fauzi W. Armstrong,Kath D. Kaufman,Bernhard Standl,Juliana C.N. Chan,Larry A. Dostler,Russell Scott,Eric D. Peterson,Rury R. Holman

Publisher:

American Diabetes Association

Date:

Dec 1, 2017

Copyright © 2017, American Diabetes Association

Account Info

Logged in as:

Ana Sofia Araújo

Account #:

[30024928](#)

Logout

Images/photos requested

Rights for:

Main product

Duration of use:

Current edition and up to 5 years

Creation of copies for the database:

yes

With minor editing privileges:

no

For distribution to:

Worldwide

In the following language(s):

Other translation needs (specify specific language(s))

Specific languages:

portuguese

With incidental promotional use:

no

Lifetime unit quantity of:

0 to 499 new product

The requesting person/organization:

Ana Sofia Araújo

Order reference number:

Title of your thesis / dissertation:

Cardiopatia Diabética

Scheduled completion date:

Mar 2018

Expected size (number of pages):

1

Requester Location:

Miss. Ana Sofia Araújo Tróia

License number	Reference confirmation email for license number
License date	Mar. 26 2018
License Contact	American Diabetes Association
License Content Publication	Diabetes Care

License Contact Title Publication	Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TECOS Trial
License Contact Author	Ashwin Sharma-Jennifer B. Green>Allison Dunning-Yuliya Lukhyryna,Sara M. Alkhatib,Renato D. Lopes,John B. Buse,John H. Lachin,Franz Van de Werf,Fauzi W. Armstrong,Kath D. Kaufman,Bernhard Standl,Juliana C.N. Chan,Larry A. Dostler,Russell Scott,Eric D. Peterson,Rury R. Holman

License Contact Issue	Dec 1, 2017
License Contact Volume	40
License Contact Issue 12	
Type of use	Thesis/Dissertation
Reproduction type	Academic institution
Format	Print, Electronic
Referral	image/photo
Number of	1

Billing title	Miss. Ana Sofia Araújo Tróia
Billing address	Miss. Ana Sofia Araújo Tróia
Billing type	Invoice
Billing title	Porto, Portugal 4785-305
Billing address	Alto: Miss. Ana Sofia Araújo
Total	0.00 USD

[CLOSE WINDOW](#)

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION LICENSE TERMS AND CONDITIONS		Mar 26, 2018	
<p>This Agreement between Miss. Ana Sofia Araújo ("You") and American Diabetes Association ("American Diabetes Association") counts of your license details and the terms and conditions provided by American Diabetes Association and Copyright Clearance Center.</p>			
License Number	6505105042122		
License date	Mar 26, 2018		
Licensed Content Publisher	American Diabetes Association		
Licensed Content Publication	Diabetes Care		
Licensed Content Title	Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TEGOS Trial		
Licensed Content Author	Ashwin Sharma, Jennifer B. Green, Allison Dunning, Valya Lashengina, Dana H. Al-Khalil, Noraida D. Lopez, John R. Buse, John H. Lahiri, Frances van der Wal, Jill H. Armstrong, Keith D. Kaufman, Elizabeth Shattell, Julie A. Chantigny, A. Danielle Russell Scott, Eric C. Peterson, Rury R. Holman		
Licensed Content Date	Dec 1, 2017		
Licensed Content Issue	12		
Type of Use	Thesis/Dissertation		
Requestor type	Academic institution		
Format	Print, Electronic		
Portion	image/photo		
Number of images/photos requested	1		
Rights for	Main product		
Duration of use	Current edition and up to 5 years		
Creation of copies for the disabled	yes		
With minor editing privileges no			
For distribution to	wordwide		
In the following language(s)	Other translation needs (specify specific language(s))		
Specific languages	portuguese		
With incidental promotional use	no		
The lifetime unit quantity of new product	0 to 459		
The requesting person/organization is	Ana Sofia Araújo		
Order reference number			
Title of your thesis / dissertation	Cardiomiopatia Diabetica		
Expected completion date	Mar 2018		
Expected size (number of pages)	1		
Requestor Location	Miss. Ana Sofia Araújo		
	Trafal		
	Porto, Trafal 4785-305		
	Portugal		
	Attn: Miss. Ana Sofia Araújo		
Billing Type	Invoice		
Billing Address	Miss. Ana Sofia Araújo		
	Trafal		
	Porto, Portugal 4785-305		
	Attn: Miss. Ana Sofia Araújo		
Total	0.00 USD		
Terms and Conditions			

Autorização figura 2 A1

De: Raphael Singh <raphael_singh@yahoo.com>
Enviado: 8 de março de 2018 22:36:21
Para: Ana Sofia Araújo
Assunto: Re: **Permission** figures - Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart

Permissions granted.
Regards,

Sent from Yahoo Mail for iPhone<<https://overview.mail.yahoo.com/?src=iOS>>

On Thursday, March 8, 2018, 6:13 PM, Ana Sofia Araújo <safia_pereira5@hotmail.com> wrote:

Good night,

I am a medical student and I am writing an article about diabetic cardiomyopathy so I am asking for your permission to use fig1,2,3 from your article "Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart".

Thanks,

Autorização figura 2 A2

De: Nikolaos G Frangogiannis <nikolaos.frangogiannis@einstein.yu.edu>
Enviado: 8 de março de 2018 22:50:23
Para: Ana Sofia Araújo
Assunto: RE: **Permission** fig 2 - Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities

My **permission** is granted.
Please also note that the journal (JMCC) may have its own mechanism for granting **permission**. Please contact the journal directly, in case they need something else (in some journals there is a link through which you can get **permission** right away).


with best regards

Nikolaos Frangogiannis, MD

From: Ana Sofia Araújo [sofia_perseira5@hotmail.com]
Sent: Thursday, March 08, 2018 5:19 PM
To: Nikolaos G Frangogiannis
Subject: **Permission** fig 2 - Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities

Good night,
I am medical student and I am writting na article about diabetic cardiomyopathy so I am asking your **permission** to use your figure 2 from "Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities".
Thanks.

Autorização figura 2 – B1 e B2



RightsLink

[Home](#) [Account Info](#) [Help](#)

SPRINGER NATURE

Title: Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease

Author: Guanghong Jia, Adam Whalley-Connell, James R. Sowers

Publication: Diabetologia

Publisher: Springer Nature

Date: Jan 1, 2017

Copyright © 2017, Springer Nature

Logged in as:
Ana Sofia Araújo

Account #:
3001356375

[Logout](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Miss. Ana Sofia Araújo ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.


[printable details](#)

License Number	1716160278086
License date	Mar 25, 2018
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Diabetologia
Licensed Content Title	Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease
Licensed Content Author	Guanghong Jia, Adam Whalley-Connell, James R. Sowers
Licensed Content Date	Jan 1, 2017
Licensed Content Volume	61
Licensed Content Issue	1
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor Type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Will you be translating?	yes, without original language
Number of languages	1
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	no
Title	Cardiomepatia Diabetica
Instructor name	Ana Sofia Araújo
Institution name	Faculdade de Medicina de Porto
Expected presentation date	Mar 2018
Portions	figure 1 and 3
Specific Languages	portuguese
Requestor Location	Miss. Ana Sofia Araújo Trofa
	Porto, Trofa 4785-305 Portugal Attn: Miss. Ana Sofia Araújo
Billing Type	Invoice
Billing address	Miss. Ana Sofia Araújo Trofa
	Porto, Portugal 4785-305 Attn: Miss. Ana Sofia Araújo 01001000
Total	

[ORDER MORE](#) [CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2018 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#) [Terms and Conditions](#).
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customerservice@copyright.com

Autorização Figura 2 – C1

		Home	Account Info	Help	
Title: Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycemic and insulin-resistance-induced heart disease Author: Guangsheng Jia, Adam Wilby-Cornell, James R. Sowers		Logged in as: Any Safe Image Account #: 430044000 <input type="button" value="Logout"/>			
SPRINGER LINK					
Publication Details Publisher: Springer Nature Date: Jan 1, 2017 Copyright © 2015 Springer Nature					
Order Completed Thanks you for your order.					
This Agreement between Mrs. Any Safe Image ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") creates a license and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.					
Your confirmation email will contain your order number for future reference.					
 printable details					
License Number:	431026761285				
License Date:	Mar 21, 2018				
License Period:	Springer Nature				
License Content:	Development				
Copyright Clearance Center Title:	Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycemic and insulin-resistance-induced heart disease				
Copyright Content Author:	Guangsheng Jia, Adam Wilby-Cornell, James R. Sowers				
Copyright Content:	Jia, G. Sowers, J. R.				
Copyright Content Volume:	63				
Copyright Content Issue:	2				
Price of Use:	Journal/Package				
Responsible User:	publisher				
Formal:	Other				
Formal:	print and electronic				
Formal:	permissions/permissions				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				
Modeling of Publications/Information:	with or without copyright				

De: Sowers, Jim R. <sowersj@health.missouri.edu>
Enviado: 8 de março de 2018 23:12:54
Para: Ana Sofia Araújo
Cc: Jia, Guanghong; Hunter, Brenda
Assunto: Re: [Permission](#) Figure 1 - Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia and insulin-resistance-induced heart disease

Yes, but you need to give proper attribution for this. Check with Brenda Hunter in the ENDO division about getting **permission** from the journal etc.

Sent from my iPhone

On Mar 8, 2018, at 3:30 PM, Ana Sofia Araújo
<sofia_pereira5@hotmail.com<mailto:sofia_pereira5@hotmail.com>>
wrote:

Good night,

I am medical student and I am writing an article about diabetic cardiomyopathy so I am asking your permission to use your figure 1 from "Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia and insulin-resistance-induced heart disease".

Thanks.

Com os melhores cumprimentos,
Ana Sofia Araújo

Autorização figura 2 C2

De: Lorenzo González Oscar <Lorenzo@fjd.es>
Enviado: 9 de março de 2018 08:06:20
Para: Ana Sofia Araújo
Assunto: Re: [Permisson](#) Fig 1 - Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy

No problem Ana, but please, send me the last version before being published

Kind regards,

Óscar

De: Ana Sofia Araújo <sofia_pereira5@hotmail.com>
Fecha: jueves, 8 de marzo de 2018, 23:26
Para: Lorenzo González Oscar <LOrenzo@fjd.es>
Asunto: **Permission** Fig 1 - Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy

Good night,
I am medical student and I am writting na article about diabetic cardiomyopathy so I am asking your **permission** to use your fig1 from "Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy".
Thanks.

Com os melhores cumprimentos,
Ana Sofia Araújo

Autorização figura 3

De: Raphael Singh <raphael_singh@yahoo.com>
Enviado: 8 de março de 2018 22:36:21
Para: Ana Sofia Araújo
Assunto: Re: **Permission** figures - Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart

Permissions granted.
Regards,

Sent from Yahoo Mail for iPhone<<https://overview.mail.yahoo.com/?src=IOS>>

On Thursday, March 8, 2018, 6:13 PM, Ana Sofia Araújo <sofia_pereira5@hotmail.com> wrote:


Good night,

I am a medical student and i am writing na article about diabetic cardiomyopathy so i am asking for your **permission** to use fig.1,2,3 from your article "Hyperglycemia-induced cardiac contractile dysfunction in the diabetic heart".

Thanks.

Autorização figura 4

Re: **Permission** figure 1 from Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and epigenetic Links.

 Daniela Foti <foti@unicz.it>
10:10

Para: Ana Sofia Araújo

Dear Ana Sofia,
we are very glad to permit you to use that figure, provided that you indicate that published fig. 1 was obtained with the authors' **permission**.
Best regards,
Daniela Foti

On 25 Mar 2018, at 01:06, Ana Sofia Araújo <sofia_pereira5@hotmail.com> wrote:

Good night, i am medical student and i am writing na article about diabetic cardiomyopathy so i asking if you give me **permission** to use your figure 1 from Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and epigenetic Links.
Thanks.

Com os melhores cumprimentos,
Ana Sofia Araújo

Autorização figura 5



HomeAccountHelp

Title:Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycemia- and insulin-resistance-induced heart disease

Author:Guangsheng Jia, Adam Whaley-Cornell, James R. Sowers

Publication:Diabetologia

Publisher:Springer Nature

Date:Jan 1, 2017

Copyright © 2017, Springer Nature

Logged in as:

Ana Sofia Araújo

Account ID:

202234379

Logout

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Miss. Ana Sofia Araújo ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

viewable details

License Number	4216100022079
License date	Mar 25, 2018
Licensee Contact	Springer Nature
Publisher	Diabetologia
Licensee Contact Title	Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycemia- and insulin-resistance-induced heart disease
Licensee Contact Author	Guangsheng Jia, Adam Whaley-Cornell, James R. Sowers
Licensee Contact Date	Jan 1, 2017
Licensee Contact Volume	61
Licensee Contact Issue	1
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requester Name	anastasia university for research institute
Format	print and electronic
Publication	Springer Nature/De Gruyter
Number of	1
Will you be translating?	yes, without original language
Number of languages	1
Translation/Reproduction	<991
Author of this Springer	no
Subject content	Cardiomyopathy Diabetologia
Requester name	Ana Sofia Araújo
Institution name	Faculdade de Medicina de Porto
Requested presentation date	Mar 2018
Publication	Springer
Search Language	pt-pt/pt-br
Blackboard	
Requester Location	Mex. Ana Sofia Araújo Tróia
	Porto, Tróia 6785-305 Portugal MEX. Ana Sofia Araújo
Billing Type	Standard
Billing address	Mex. Ana Sofia Araújo Tróia
	Porto, Portugal 6785-305 MEX. Ana Sofia Araújo
Total	0.000000

ORDER HERE

CLOSE WINDOW

Copyright © 2018 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. Privacy statement Terms and Conditions

Comments: We would like to hear from you. Email us at publicinformation@copyright.com

Autorização figura 6

131564 / 1569 Fax: +81-(0)3-5581-9855 E-mail: cja-j-circ.or.jp

Circulation Journal: Secondary Use Permission Form

NOTE: Please DO NOT change any fields. We will NOT accept applications with blank fields.

What do you use to use?

Circulation Journal	Vol. 79	No. 3	Start Page	276	End Page	282
Figure 3	Table 3	X	Discussion	X		
First several words of the Article title	Diabetes-related heart failure: does diabetic cardiomyopathy exist?		First Author	Toshiro K. Inoue		

Where will you use this content? / What is the purpose of your use?

Formal		Please select only one of the following options. Respective forms are required for use in multiple formats.
Journal	<input checked="" type="checkbox"/>	Other print/journal format
Online Journal	<input type="checkbox"/>	Other online format
Language	I am to show it in an existing article.	
Number of copies/permissions	Required if you select Formal: 1	
Release date	c.q. August 1, 2018	

Your information

Applicant	Ana Sofia Araújo	Affiliation	Faculty of medicine of porto
Agent		Agent Affiliation	
Contact Tel.	+351910917796	Fax	
		Email	sofia_pereira@hotmail.com

*****FOR OFFICE USE ONLY (LEAVE BELOW BLANK)*****

We ask you to pay ☒ 0 for the reply fee.

*Please pay full amount as noted in the invoice.

*We will give you permission only after confirmation of the payment.

*The source must be clearly indicated for the use.

The Japanese Circulation Society


Date: 2018.3.29

Autorização figura 7

Copyright Clearance Center

RightsLink

Home Account Info Help



Title: Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data

Author: L. Neri, A. Natali

Publisher: Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases

Date: August 2017

© 2017 The Italian Society of Pathology, the Italian Society of Human Nutrition, and the Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Logged in as: Ana Sofia Araújo

Account #: 3011094378

Logout

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mrs. Ana Sofia Araújo ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[View order details](#)

License Number	0259012768602
License date	Mar 24, 2018
License Content	Reprints
License Content	Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases
License Content Title	Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data
License Content Author	L. Neri, A. Natali
License Content Date	Aug 1, 2017
License Content Volume	27
License Content Issue	8
License Content Pages	1-3
Right of Use	Reprint in a third-party publication
Number of Reprints/Reproductions	5
Format	both print and electronic
Are you the originator of the work?	No
Reprint address?	No, without English rights
With you for translation?	No
Number of languages	1
Language	Portuguese
Original figure resolution	Figure 3
Title of your work/publication	Cardiovascular Diseases
Author of new work	Ana Sofia Araújo
Reprint completion date	Mar 2018
Estimated size (number of copies)	1
Reprint location	Mrs. Ana Sofia Araújo
Reprint location	Porto
Reprint location	Porto, 4705-305
Reprint location	Porto, 4705-305
Reprint location	Mrs. Ana Sofia Araújo
Reprint location	0000000000000000
Reprint location	0.00 USD

ORDER NOW CLOSE WINDOW

Copyright © 2018 Copyright Clearance Center, Inc. All rights reserved. [Privacy statement](#) [Terms and Conditions](#)

← Responder ← Responder a todos ...

Re: Permission Figure 3 from metformin effects on the heart and cardiovascular system

AN

Andrea Natali <andrea.natali@med.unipi.it>

07:55

Para: Ana Sofia Araújo

OK, no problem.

Il giorno 25 mar 2018, alle ore 01:28, Ana Sofia Araújo <sofia_pereira@hotmail.com> ha scritto:

Good night,

I am medical student and i am writing an article about diabetic cardiomyopathy so i am asking your permission to use your figure 3 from metformin effects on the heart and cardiovascular system.

Thanks.

Com os melhores cumprimentos,

Ana Sofia Araújo

Aluno da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

43

Autorização figura 8 e 9

De: Jacob A. Udell, M.D. M.P.H. <jay.udell@utoronto.ca>
Enviado: 9 de março de 2018 01:30:25
Para: Ana Sofia Araújo
Assunto: Re: **Permission** fig3 and fig 5 - Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials

You have to ask the journal if it's their copyright now. Typically for med students they would waive any fee.

Best regards,

Jay

--

Jacob A. Udell MD MPH FRCP
CV Division
Women's College Hospital
Peter Munk Cardiac Centre
Toronto General Hospital
University of Toronto

Women's College Hospital
76 Grenville Street
Toronto, Ontario M5S 1B1

Admin T: 416-351-3732 x2459
Admin F: 416-323-6301

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS	
Mar 21, 2018	
This Agreement between Ms. Ana Sofia Araújo ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.	
License Number	5312809230679
License date	Mar 21, 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Lancet Diabetes & Endocrinology
Licensed Content Title	Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials
Licensed Content Author	Jacob A Udell, Matthew A Cavender, Deepak L Bhatt, Saouad Chatterjee, Michael R Perreault, Benjamin W Scirica
Licensed Content Date	May 1, 2018
Licensed Content Volume	3
Licensed Content Issue	5
Licensed Content Pages	11
Start Page	355
End Page	366
Type of Use	reuse in a journal/magazine
Requester type	author of new work
Intended publisher of new work	Other
Function	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	3
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	Portuguese
Original figure numbers	Figure 3 and 5
Title of the article	Ceramide-specific Diarrhoea
Publication new article is in	2018
Publisher of the new article	Other
Author of new article	Ana Sofia Araújo
Expected publication date	Mar 2018
Estimated size of new article (number of pages)	15
Requester Location	Mos. Ana Sofia Araújo Title
Porto: 7916-305 Portugal ADN: Mos. Ana Sofia Araújo	
Publisher Tax ID	GR 484.6272.12
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject

Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. Rev Port cardiol, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. Am J Nurs. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002;102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Vvawatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular, nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

- A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que, ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

- As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

- As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

- Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

- O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

- Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.

- O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

- Não podem exceder as 800 palavras.

- Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

3. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

- O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras

Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contém informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contém um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos clips.

4. Imagens em Cardiologia

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

- O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras

- Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

- O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contém informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

- Contém um número máximo de quatro figuras.

5. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	JPG	.jpg	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Vídeo	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO I

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

.....

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

.....

Assinaturas:

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Grama	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W

Estatística:

Coeficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	\bar{x}	\bar{x}
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test

APÊNDICES

Diabetic Cardiomyopathy

Ana Sofia Pereira Araújo
Professor Doutor Manuel Vaz da Silva

INTRODUCTION

- Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a highly prevalent disease worldwide and its related complications are currently increasing.

- Cardiovascular disorders are the major cause of death related to this disease.

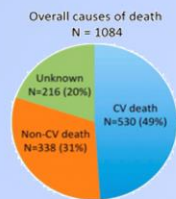


Fig 1 – Overall causes of death in patients with T2DM.

Retirado e adaptado de Sharma et al (2017)

- Diabetes mellitus is a well-known risk factor for the development of heart failure.

- Diabetes mellitus affects the heart through various mechanisms.

- Functional and structural changes in the myocardium without coronary artery disease - Diabetic Cardiomyopathy (DCM).

- DCM induce ventricular fibrosis and hypertrophy which are the major causes of diastolic dysfunction and later systolic dysfunction occurs.

- The prevalence of DCM is not clear (was up to 30% in some studies but in others 40% to 60%).

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

Not yet sufficiently elucidated. DCM is multifactorial, and there are various proposed mechanisms.

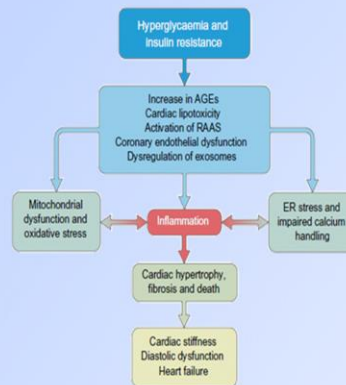


Fig 2 - Pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy.

Hyperglycaemia and insulin resistance induce increases in AGEs, cardiac lipotoxicity, activation of the RAAS, coronary endothelial dysfunction and dysregulation of exosomes, which, in turn, result in mitochondrial dysfunction, oxidative stress, ER stress and impairment of calcium homeostasis. These pathophysiological abnormalities are associated with cardiac hypertrophy, fibrosis, death, stiffness, diastolic dysfunction and heart failure.

Retirado e adaptado de Jia et al (2018)

FUNCTIONAL AND STRUCTURAL ALTERATIONS

- **Early** → changes occur mostly in the myocardial interstitium → diastolic dysfunction

- **Later** → cardiac microcirculatory dysfunction, interstitial and perivascular fibrosis, and ventricular myocardial hypertrophy systolic dysfunction.

DCM-induced ventricular fibrosis and hypertrophy are the major causes of diastolic dysfunction.

DIAGNOSIS

- Echocardiography - Transmitral Doppler is the most common technique for evaluating LV diastolic function

- Magnetic resonance imaging(MRI), Positron emission tomography (PET)

- Coronary angiography - the most definitive evidence of diastolic heart failure. Rarely used because of the availability of highly sensitive and specific noninvasive techniques.

- Serologic markers - MMPs and reduced levels of the tissue inhibitors of MMPs, serum aminoterminal propeptide of type III, Brain natriuretic peptide, cardiac troponins (T, N, and I), dysregulation of mi-RNAs.

These novel biomarkers may emerge as prognostic and diagnostic methods for patients with DCM in the future.

- Detection of metabolic changes: Reduction in the phosphocreatine (PCr)/ATP ratio

PREVENTION AND THERAPEUTIC STRATEGIES

- Lifestyle modifications

- Antidiabetic medications

- Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) and angiotensin II receptor blocker (ARB)

- β -Adrenoreceptor blockers and calcium channel antagonists

- Sildenafil

- Lipid lowering

- Metabolic modulators: Trimetazidine, Ranolazine, Perhexiline

CONCLUSIONS

Further research is needed to understand the exact mechanisms involved in the development and course of DCM to enhance the discovery of clinically effective targets for preventing this condition and its progression to heart failure.



IV CURSO DE
**MEDICINA
DESPORTIVA**

CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO

Certifica-se que

ANA SOFIA ARAÚJO

apresentou o seu poster científico com o tema

CARDIOMIOPATIA DIABÉTICA

no IV Curso de Medicina Desportiva, organizado pelo Prof. João Torres em colaboração com a AEFMUP
no dia 3 de Março de 2018, no CIM-FMUP.



JOÃO TORRES
CHAIRMAN



AEFMUP



JOÃO TORRES
ORTOPEDIA



æfmup